

### III. RÉSZ.

A chemotherapiás arsenobenzolszármazékok mérgező hatásának szövettanilag kimutatható alapjai, különös tekintettel a shock-hatásra.

	Oldat
<b>I. Toxikus salvarsan-hatások szövettani alapjai. A humoralis praecipitatio, az embolusképződés és a reticuloendothelialis halmozódás</b>	90
<b>II. Mérgező hatások értelmezése a histochemiai leletek alapján kísérleti állatoknál és embereknél</b>	95
<b>III. A vérpályába fecskendezett arsenobenzolszármazékok mérgező hatásának histochemiai vizsgálata kísérleti állatoknál. A shock-tünetek és a shock-halál oka</b>	93
1. Különféle arsenobenzol-készítmények eltérő heveny mérgező-képességének szövettanilag kimutatható alapja. Humoralis praecipitatio és heveny mérgezőhatás	99
2. Gelatina méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka	102
3. Cukrok méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka	102
4. Az administratio módja és a heveny mérgezési tünetek fellépése közötti sajátos összefüggések értelmezése a histochemiai leletek alapján	108
a) Az arsenobenzol oldat töménységének befolyása a heveny ártalmak föllépésére	108
b) A befecskendés sebességének befolyása a heveny mérgezési tünetekre	112
5. Mások kísérleti vizsgálati eredményeinek értelmezése histochemiai vizsgálataink alapján	112
<b>IV. Az antianaphylaxiára emlékeztető tünetmények arsenobenzoloknál</b>	121
<b>V. Arsenobenzol shock és anaphylaktoid shock</b>	124
<b>VI. A heveny „melléktünetek” és halálesetek arsenobenzol-készítmények visszeres bevitelével kapcsolatosan</b>	135
1. Az angioneurotikus tünetcsoport. Savanyu salvarsan-oldatok visszeres befecskendezésével kapcsolatos halálesetek	136
2. Párhuzamosság állatkísérleteink eredményei és az emberre vonatkozó tapasztalatok között a heveny zavarok fellépése tekintetében	137
3. Humoralis arsenobenzol-praecipitatio szerepe a heveny „anaphylactoid”-zavarok kiváltásában	148
4. A histochemiai vizsgáló módszer és az azzal elért eredmények gyakorlati értékesítésének lehetőségei	151

<b>VII. Retentio, cumulatio és szöveti arsenobenzol-kép különféle származékoknál</b>	153
<b>VIII. A szövetekben felhalmozódott arsenobenzol localis hatásai</b>	157
1. Szöveti bántalmazás jelei az arsenobenzollal tulterhelt reticuloendothel területén	157
2. A bőr histiocytáiban létrejövő arsenobenzol-halmozódás jelentőségéről	161
<b>IX. Mérgező salvarsan-adagokkal kísérletileg létrehozott purpura cerebri (encephalitis haemorrhagica) értelmezése</b>	163
Összefoglalás	171
<b>Die histologisch nachweisbaren Grundlagen der Giltwirkung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate mit besonderer Rücksicht auf die Shockwirkung (Zusammenfassung der Resultate)</b>	182
Irodalom	194

Az I-ső részben beszámoltunk mikrotechnikai módszereinkről, amelynek segítségével sikerült a bekebelezett arsenobenzol származékokat kísérleti állatok és az ember szöveteiben és sejtjeiben láthatóvá tenni.

Mindeddig nem létezett olyan eljárás, amellyel a befecskendezett salvarsanok további sorsát a testben a mikroszkopikus dimenziókban is nyomon követni lehetett volna, s ennél fogva a salvarsan derivatumok eloszlásának és localisatiójának mikroszkopikus viszonyairól exact adatok eddig nem is voltak. A salvarsanok körében végzett méregtani vizsgálódások eddig legfontosabb segédeszközének, az elemi As quantitativ meghatározásának, a teljesítőképessége csak odáig terjedt, hogy felvilágosítást adott a szervek anorganicus As tartalmáról, ellenben az általunk ismertetett eljárás a salvarsannak, mint szerves complexumnak a kimutatására képes és a finomabb eloszlásviszonyokat tünteti fel a szervek keretén belül: szöveti structurákban és sejtek testében. Tehát éppen ott használható sikerrel, ahol az előbbi módszerek teljesítőképessége már véget ér.

Midőn módszerünk segítségével, számos állatkísérletben különböző salvarsan derivatumkat megvizsgáltunk és kibontakozott előttünk a vitalis salvarsan-eloszlás, és salvarsan-localisatio optikai képe, megismertük a histologiai leletnek jellemző különbségeit (különböző vegyi összetételű és biologiai viselkedésű salvarsanoknál, *nem volt nehéz észrevennünk, hogy szövettani készítményeinkben előttünk fekszik egyszersmind az arsenobenzolok bizonyos sajátos méreghatásainak a kulcsa is.*

A befecskendezett arsenobenzol-származékok és a vér-folyadék között végbemenő reactio, bizonyos derivatumok felhalmozódása a reticuloendothel sejttrendszerében és ennek a felhalmozódásnak localisatio és időbeli viszonyai, a vérkerin-

gésben mechanikailag feltételezett akadályok, a kiválasztódó arsenobenzol specialis localisatio viszonyai a vesében, a parenteralis salvarsan depok felszívódási viszonyai: mindmennyi olyan tényező, amelyeknek fontosságát a mérgezési tünetek, a kórbonctani, illetőleg a kórszövettani eltérések alakulása szempontjából már régóta belátták, vagy legalább is sejtették. Azonban az exact kutatásnak jelentékeny akadályként állott útjában az, hogy ezeket a mozzanatokat in vivo, a kísérleti állat, vagy éppen az ember testében nem lehetett közvetlenül vizsgálni és szemmel tartani és hogy ezen tényezőkre vonatkozó tudásunk — részben éppen az utóbb említett körülmény miatt — csak hypotheticus volt. Módszerünk segítségével végzett vizsgálatok alapján a felsorolt tényezőket, illetőleg ismereteinknek sok homályos pontját tisztázni tudtuk, miután ennek segítségével az *arsenobenzolok humoralis viselkedése, eloszlási és halmozási viszonyai, közvetlenül és exact módon in vivo tanulmányozhatók*. E toxicus tényezők constellatiojába, könnyű microtechnikai munka elvégzése után, toxicológiai vizsgálatoknál mindenkor betekintést nyerhetünk. Ezen okoknál fogva az arsenobenzol derivatumok szöveti localisatiojának mikroszkopos kimutatására szolgáló módszerünk kísérleti használatával egy lépéssel tovább haladhatunk az arsenobenzolok mérgező hatásainak megismerésében, mint az — benyomásunk szerint — az eddigi methodika segítségével lehetséges volna.

*Ezek alapján egy új szempontból fogjuk megvilágítani a salvarsan ártalmakat: vizsgálni fogjuk azt, hogy a szövetekben látható arsenobenzol-képekből mit lehet következtetni a méreghatások mechanismusára vonatkozólag?*

Általános méregtani szempontból tekintve, a salvarsán mérgezés esetében egy fontos paradigmával állunk szemben. A salvarsán mérgezés kérdése nem csupán csak salvarsán-kérdés. Akár az arsenobenzol származékoknak a *kísérleti állatoknál* észlelhető méreghatásait vesszük tekintetbe, akár azok méreghatására vonatkozó *klinikai* észleleteket: mindig felötlenek olyan vonások, melyek egyfelől a *fehérjeanaphylaxia* tüneteire, másfelől az *anaphylactoid*, vagy *kolloid shock* elnevezéssel jelölt tünetményekre emlékeztetnek. Ezeket a hasonlatosságokat tudvalevőleg már a salvarsán mérgező hatásainak első vizsgálói is registrálták s azóta is sok szerző tette specialis

vizsgálat tárgyává és fejtett ki messzemenő következtetéseket ezeknek a megféleléseknek az alapján. *Visszatekintve vizsgálataink eredményeire*, amely vizsgálatok adatai még szaporítják a számát ezeknek a feltűnő hasonlatosságoknak a jelenségek említett három csoportja között, *úgy találjuk, hogy ezen összefüggések okait is sikerült némileg tisztáznunk.*

A salvarsan ártalmaknak ebben a tekintetben hasonlíthatatlan fontossága van; mert nincs több olyan hasonmása az anaphylaxiás- és az állatkísérletekben tanulmányozott anaphylactoid tünetcsoportnak a salvarsan ártalmakon kívül, melyről annyi és olyan alapos klinikai észleletekkel rendelkezünk, mint éppen a salvarsan ártalmakról.

## **I. Toxikus salvarsan-hatások szövettani alapjai. A humoralis praecipitatio, az embolusképződés és a reticuloendothelialis halmozódás.**

Specialis esetekben a kísérleti szövettani vizsgálonak nagyon nehéz dolga akadhat, ha azzal a feladattal áll szemben, hogy bizonyos szövettani tényekből kiszámítsa azokat a tüneteket, amelyeket azok létre hoznak. De ha azokat a szövettani leleteket nézzük, melyeket egereknél vagy patkányoknál arsenobenzolok kimutatására szolgáló módszerünkkel bizonyos erős heveny mérgező hatással bíró salvarsanok nagyobb adagainak intravascularis befecskendezése után találtunk, pillanatig sem kételkedhetünk, hogy a szövettani készítmények olyan viszonyokat tártak fel, amelyek a befecskendések súlyos, vagy éppen halálos mérgező hatását ezeknél az állatoknál minden további nélkül, könnyen érthető módon megmagyarázzák. Megérthetjük ezek alapján a viharos acut tünetek fellépését anélkül, hogy kockázatos és nehezen bizonyítható feltevésekhez folyamodnánk a szerves arsen vegyület chemiai-toxikus hatásáról vagy annak „haemoclasticus“, „colloidoclasticus“ hatásáról *Widal* meghatározása értelmében s. i. t.

Első közleményünkben részletesen leírtuk azokat az arsenobenzol-képeket, amelyeket egereknél különböző vegyszerkezettű salvarsan derivatumok visszeres befecskendése kapcsán, microtechnikai arsenobenzol-reakciónk végrehajtása után különböző szervekben találtunk. Ezeknek a kísérleteknek a so-

rán vizsgálatra került: salvarsandichlorhydrat, ezüstsalvarsan, alkalizált salvarsan, neoezüstsalvarsan, neosalvarsan, sulfotreparsenan, (egy dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfon-savas-natrium készítmény), sulfoxylsalvarsan, eparséno (Pomaret 132) és arsalyt.

Kiterjeedt egérkísérleteinkben úgy tapasztaltuk, hogy e sorrend elején álló salvarsanok, szemben a sor végén állókkal, erős heveny mérgező, shock okozó tulajdonságukkal tűnnek ki. Ha a visszerbe fecskendezett adag nem is nagyobb, mint a dosis tolerata maxima (azaz azon mennyiség, amit az egyedek többsége többnapos megfigyelés szerint még túl él), akkor is az injectio végzésének vége felé rendszeresen lépnek fel shock-szerű tünetek. A dosis tolerata m. túllépése esetén könnyen halálos kimenetelű shock következhetik be.

Idézzük előbbi közleményünkéből azokat az adatokat, amelyek egy erős acut mérgező hatást mutató derivatumra, pl. az ezüstsalvarsanra vonatkoznak.  $\frac{1}{300}$  gr. Silbersalvarsan „Höchst“ injectioja után farokvisszerbe (oldószer: 1 cm<sup>3</sup> dest. víz) a szerekben 70' múlva a következőket találtuk: a tüdő hajszálerei meglepően nagyszámú, a lumenben fennakadt, kerekded, fekete arsenobenzol-reactiót adó *embolussal* vannak telídes-tele, melyek sűrűn egymásvégébe sorakoznak. Ilyen hajszáleres arsenobenzol-embolusokat lényegesen kisebb számmal, de még mindig elég sokat, lehet látni a nagy vérköri szerekben: az agyban, a szívizomban, az izmokban, a bőrben, stb. is. A reticuloendothel parti sejtjei telve vannak részint egészen finom, részint elég durva arsenobenzol szemcsékkel, különösen meglepő mennyiségű fekete arsenobenzol reactiót adó állomány van felhalmozva a Kupffer-sejtekben és a lép-folliculusokat körülövező phagocyták testében.

*Toxicologiai szempontból ebben a szövettani képben mindennek előtt az embolusok hívják fel a figyelmet.* Tekntve az embolia gazdagságát, minden további nélkül nyilvánvaló, hogy az adagnak már kistokú emelése is, amely természetesen újabb embolusok képződéséhez vezet, már az embolia olyan fokára vezet, amely mellett az életegyensúlynak a fenntartása azonnali, vagy rövid idő múlva lehetetlenné válik. Más következtetésre nem is juthatunk azon általános ismeretek alapján, amelyekkel a vérkeringésben képződött akadályok jelentőségéről rendel-

kezünk. Látva az embolia gazdagságát különösen a tüdőben e salvarsan derivatum és a hasonló viselkedésű derivatumok maximalis adagainak injectiója után, inkább azon lehetne csudálgozni, hogy az állatok a tapasztalható dús embolusképződést még túlképesek élni.

Hasonlóképpen kiterjedt embolusképződést találtunk még egérkísérleteinkben salvarsandichlorhydrat, alkalizált salvarsan és neoezüst salvarsan injectiója nyomán, ismét különösen sok embolussal a tüdőben.

*Kétségtelen, hogy ez az embolusképződés a szóban forgó derivatumoknál, legalább is egérnél, vagy patkánynál, egy elsőrendű toxicus tényező.* Tanulmányunk során megfogjuk kísérni, hogy szerepét körül határoljuk.

Előző közleményünkben leszögeztük azt, hogy *morphologiailag az embolusképződés és a reticuloendothelialis salvarsan halmozás között egy egészen határozott viszony áll fenn.* Azon főntemlített salvarsan derivatumok, melyek nagyszámú embolust képeznek, reticuloendothel sejtekben is igen nagy mértékben halmozódnak és a hatalmas salvarsan tömegek felhalmozódása percek alatt történik meg. Ellenben a neosalvarsannál, amelynél a kísérletek többségében csak a tüdőben találtunk embolusokat s ott is csak elvétve néhányat; továbbá a sulfotreparsenannál, melynél az embolus-képződésnek már csupán csak nyomait lehet találni az injectió után, — a reticuloendothelialis sejtekben az első percek, sőt egy óra letelte után is, csak nyomait lehetett találni arsenobenzolnak, vagy éppen teljesen negativ volt a reactio. A későbbi órák folyamán azután lassanként halmozódott fel az arsenobenzol a reticuloendothelialis parti-sejtekben, de a halmozás mértéke végeredményben is csak közepes volt. Végül azoknál a derivatumoknál, amelyek embolusokat a circulatióban egyáltalán nem képeznek, a reticuloendothelialis halmozás még kisebb fokú s szintén igen lassan képződik ki; az arsenobenzol a reticuloendothelialis elemekben rendkívül finom, egyenletes szemcsézet alakjában foglal helyet. Ilyen viselkedést mutattak a sulfoxylsalvarsan és az eparséno, míg az arsalyt-nál az injectiót követő órákban egyáltalában semmi reticuloendothelialis halmozódás nem mutatkozott (a későbbi stadiumokat arsalyt készletünk kifogyása miatt sajnos nem vizsgálhattuk elég behatóan).



Ezt az összefüggést mi a következőképpen magyarázzuk: az embolusoknak és a reticuloendothelbe rapid lerakodó, tekintélyes mennyiségű salvarsan-praecipitatumnak közös eredete van. Mindkét tüneténynek a fellépése arra a humoralis reactióra vezetendő vissza, amely az intravascularisan befecskendett salvarsan oldat és a vérfolyadék között végbemegy. A dichlorhydratsalvarsan, az ezüstsalvarsan, az alkalizált salvarsan és a neoezüstsalvarsan a vérplasmában egy praecipitatumot képeznek, amely részben durvább rögökből, részben egészen finom mikroszkopikus szemcsékből és ultramikroszkopikus finomságú, kolloidálisan elosztott arsenobenzol-részecskékből áll. A durvább rögök azután fennakadnak a hajszálerekben, vagy a kisebb erekben, míg a finomabb elosztású fractio, amely finomabb annál, semhogy a hajszálerekben fennakadhasson, a vérmeder reticuloendotheljébe vététk fel gyors tempóban. A durva flocculusok zöme intravénás injectio esetén pillanatok alatt válik ki a vérben, különben nem találhatnánk a leggazdagabb emboliát éppen a tüdőben. Egyidejűleg finomabb elosztásban is válik ki salvarsan a vérben és ilyen finom salvarsan-praecipitatum képződése a vérben valószínűleg folytatódik még azután is, hogy nagyobb, obturáló flocculusok képződése már megszűnt. Azonban mindenesetre ennek a finom, cellularisan halmozódó praecipitatum-tömegnek is a nagy része az első percekben belül kell, hogy létrejöjjön, mert a nagymennyiségű salvarsan már percek múlva ott van a reticuloendothelben, amint azt kimutattuk. Más salvarsanderivatumok ellenben a vérben nem praecipitálnak s ennél fogva ezeken l embolusokat nem találunk és ugyanezen okból üres a reticuloendothel is az injectiót követő időben. A neosalvarsan és a sulfotreparsenan még bizonyos labilitást mutatnak. Kis mennyiségben még képződnek embolusok és bár csak lassanként, de még elég tekintélyes mennyiségű arsenobenzol halmozódik fel a reticuloendothelben.

Fel lehetne tételezni, hogy ebben az esetben kevésbé intensív, lassú praecipitatio jön létre a vérben és ez a humoralisan képződött praecipitatum az, ami a reticuloendothel sejtekben felhalmozódik. De lehetséges az is, hogy a salvarsan praecipitatum a sejtek testében intracellularisan keletkezik. Nagyobb valószínűsége van a sulfoxylsalvarsannál, vagy az eparsénonál annak, hogy a reticuloendothel sejtekben levő salvarsan praeci-

pitatum, amely itt kevés és finom, magában a sejtekben válik ki; kizárólag a vérből semmiesetre sem származtatható, mert amint azt előző közleményünkben leírtuk, ezek a derivatumok nem csupán a parti sejtekben, hanem az egész reticuloendotheliális rendszerben halmozódnak. Humoralisan ennek a halmozásnak a létrejöttét csak úgy lehetne elképzelni, hogy a vérplasmán kívül a szövetnedvekben is képződik finom praecipitatum s ezt veszik fel magukba a sejtek.

Láttuk, hogy az embolus képződés elválaszthatatlan kapcsolatban van a reticuloendotheliális halmozással. *Amint azt kimutattuk, ugyanazon factorok, melyek az embolusképződést, befolyásolják a reticuloendotheliális halmozást is.* Már rámutattunk arra, hogy *az embolusképződés okvetlenül egy fontos toxicus tényező.* De eleve kétségtelen az is, hogy *a reticuloendothelialis halmozás is nagy jelentőségű toxicus tényező,* már pusztán azért is, mert a salvarsan derivatumoknak a testben való retentiojánál elsőrangú szerepe van a belső reticuloendothelialis salvarsan raktáraknak, illetőleg subcutan vagy intramuscularis adagolás esetén, a környéki histiocytákban létrejövő salvarsan-halmozódásnak. Azt pedig, hogy az arsenobenzol retentiója a szervezetben jelentős factor a toxicitás szempontjából, még senki sem tagadta.

*Embolusképződés és reticuloendothelialis halmozódás: ez az a két legfontosabb folyamat, melyet arsenobenzolnak a szervezeten keresztül való haladása közben mikrotechnikai módszereink segítségével szemmel tarthatunk.* Egészen precíz meghatározást adva: *tanulmányunk legtöbb feladatául azt tűztük ki, hogy megvizsgáljuk ezen tényezők toxicus szerepét.* E két tényező egymással szoros vonatkozásban áll. A praecipitatum flocculusok alakjában erek lumenében, illetőleg szemcsék alakjában sejtek testében foglal helyet. Az embolusképződés és a gyors reticuloendothelialis halmozás intravascularis injectio esetén humoralis praecipitatio eredménye, a lassú reticuloendothelialis halmozás talán intracellularis praecipitatum képződés. A szövetekbe eszközölt injectio esetén valószínűleg ugyanilyen humoralis praecipitatio jön létre bizonyos arsenobenzolderivatumok és a szövetnedv egymásra hatása folytán; a parti sejtek szerepét pedig ebben az esetben a környező histiocyták töltik be amelyek a praecipitatummal dúsan megrakodnak.

## II. Mérgező hatások értelmezése a histochemiai leletek alapján kísérleti állatoknál és embernél.

Ebben a tanulmányban egységes magyarázó szempontokat próbálunk keresztül vinni egyfelől a kísérleti állatoknál, másfelől az embernél arsenobenzol-derivatumoknak a keringésbe való juttatása kapcsán fellépő heveny ártalmak elemzésében.

Ha azt a kérdést vizsgáljuk, hogy a vérkeringésbe fecskendezett arsenobenzolok miképpen okozzák a heveny zavarokat, a laboratóriumi állatoknál: egereknél, patkányoknál, nyulaknál megállapított viszonyokból csak a legnagyobb óvatsággal szabad következtetnünk azoknak a heveny tüneteknek az eredetére, amelyek embernél az intravenás salvarsan injekciók, vagy infúziók nyomán fellépnek. A kísérleti állatoknál avégből, hogy a heveny mérgezési tüneteknek a képét és az okait tanulmányozhassuk, abszolút toxicus adagokkal kell dolgoznunk, de még olyan adagok is, amelyeket ezek az állatok teljesen simán tűnnek, a súly egység alapján emberre átszámítva olyan gigantikus adagoknak felelnek meg, amilyenekhez fogható adagok embernél soha sem kerülnek alkalmazásra. A salvarsan terápiában sohasem alkalmaztatnak abszolút toxicus adagok s következőképp az ember viszonylag kis resistantiája miatt, aránylag igen kis adagokról van szó. Ennek a következménye a heveny ártalmak elemzése szempontjából könnyen elképzelhető. Tegyük fel, hogy egy egérnek intravenásan injicáljuk ezüstsalvarsan abszolút heveny mérgező adagát és azután a szerveket megvizsgáljuk az arsenobenzolok kimutatására szolgáló mikrotechnikai módszerünkkel. A szervek térfogata kicsi, viszont az abszolút heveny mérgező adag aránylag rendkívül nagy: ennél fogva a szervekben mikroszkop alatt dús arsenobenzol képek tűnnek elő. A tüdő tömve van a hajszálerekben megakadt arsenobenzol embolusokkal, úgyannyira, hogy a metszet már szabad szemmel is barna színű, s más életfontosságú szervekben is számos ilyen embolus dugaszolja el a hajszálereket. *Mechanikus keringési akadályoknak, druva endovascularis insultusok lehetőségének olyan halmaza áll előttünk, hogy az acut-shock-halált minden kétség nélkül a szemünk előtt álló physical okokkal fogjuk összefüggésbe hozni.* Már most egészen világos annak a veszélye, hogyha ezt az okoskodásunkat alkal-

mazni akarjuk az emberre, túlbecsüljük a mechanikus factorok jelentőségét és teljesen hamis képet fogunk alkotni magunknak. Az embernél tekintetbe kell veyünk olyan dispositionális tényezőket, amelyeket állatkísérletekben nem igen lehet vizsgálni. Általában ilyen endovascularis insultusoknál döntő fontosságú a vegetativ idegrendszer reactiós képessége. Ebből a szempontból meggondolandó, hogy míg embernél a vegetativ idegrendszer megváltozott reactio képessége (pl. endocrin zavarokkal kapcsolatban) elhatározó jelentőségű lehet az acut intolerantia-tünetek fellépésében, addig az egér, vagy a patkány, amelyeken kísérletileg próbáljuk ezeket a heveny tüneteket kivizsgálni, éppen a vegetativ idegrendszerre ható mérgekkel szemben kivételes és egészen meglepő ellenállást tanúsítanak.

Persze könnyű dolgunk volna — kezünkben lévén a histologiiai bizonyítékok, — ha egyszerűen abból indulnánk ki, hogy az intolerantia heveny tünetei embernél és az acut mérgezési tünetek kísérleti állatoknál egészen megfelelnek egymásnak és szabadon összehasonlíthatók egymással. Ám nem akarunk abba a logikai hibába esni, hogy abból induljunk ki, ami éppen bebizonyítandó. Avégből, hogy előfeltevések nélküli alapot teremtsünk magunknak, egészen más utat fogunk választani és pedig ki fogjuk mutatni, hogy *léteznek olyan jelek, amelyekből biztosan következtethetünk a heveny tünetek létrejöttének okaira* és kifogjuk mutatni, hogy ezek a jelek az ember esetében is fellelhetők, éppen úgy mint a kísérleti állatoknál.

Mikrotechnikai arsenobenzol-reactionkkal végzett vizsgálataink feltárták azokat a jellemző különbségeket, amelyek a különböző arsenobenzol derivatumok között vannak a szervezetben való physikai állapotváltozások, a szervekben való localisatio, a cumulatio módja stb. szempontjából, amennyire ezek a dolgok egyáltalában optikailag feltüntethetők. Eleve világos, hogy *ha ezek az optikailag kimutatható viszonyok fontos összefüggésben állanak a heveny toxicus tünetekkel, akkor a különböző derivatumok mérgező hatásában is koordinált eltérések kell hogy mutakozzanak.* Ilyen parallelismust tényleg sikerült is kimutatnunk a kísérleti állatoknál. Midőn az eredményeket összehasonlítottuk az embernél tett klinikai észleletekkel, feltűnő egyezést constatalhattunk. Továbbmenőleg *azt mutattuk ki, hogy a salvarsan oldatoknak bizonyos készítése mellett a*

*mikroszkopban látható elosztási viszonyokban gyökeres változásokat lehet előidézni s ezek azután kihatnak a heveny mérgezési tünetek alakulására.* Kifogjuk mutatni, hogy azonos módon készített salvarsanoldatok toxicitása embernél is azonos értelemben változik meg.

Kifogjuk mutatni azután, hogy az *arsenobenzoloknál egy egész sorát lehet találni sajátosságos összefüggéseknek az administratio módja és a heveny tünetek fellépése között* — olyan összefüggéseknek, amelyek első pillanatra egészen érthetetlennek tűnnek fel, de szövettani eredményeink azokat mind könnyen megérthetően megmagyarázzák. Ezzel kapcsolatban *kifogjuk mutatni, hogy ezek a különleges összefüggések az administratio módja és a heveny tünetek fellépése között egy egyetemes characteristicuma a legkülönbözőbb vegyiösszetelű anyagoknak, amelyek a vérbe fecskendezve hasonlóképpen viselkednek, mint a mi szövettani bizonyítékaink szerint az arsenobenzol származékok.* Ezután összefogjuk állítani azokat az adatokat, amelyekből kitűnik, hogy ezek a különös összefüggések akkor is mutatkoznak, ha salvarsan derivatumokat embernél alkalmaznak.

Ezek alapján állítjuk fel azt a tételt, hogy *a salvarsan derivatumoknál a mikroszkoposan kimutatható átalakulások és eloszlás viszonyok döntőjelentőségű tényezőket képviselnek a heveny ártalmak létrejövetelének szempontjából úgy a vizsgált kísérleti állatoknál, mint az embernél. Meg fogjuk kísérlni azután megrajzolni ennek a toxicitási tényezőnek a szerepét.*

Kitűnik ebből a munkaprogrammból is, hogy itt nem törekszünk teljességre és nem arra vállalkozunk, hogy a heveny tüneteknek annyira változatos klinikai képeit magyarázzuk, hanem arra, hogy kimutassuk a mikroszkopos módszer fontosságát salvarsan ártalmak okainak kutatásában s ezt néhány eredménnyel illusztráljuk.

### III. A vérpályába fecskendezett arsenobenzol-származékok mérgező hatásának histochemiai vizsgálata kísérleti állatoknál. A shock-tünetek és a shock-halál oka.

*Fleig*,<sup>1)</sup> majd *Oliver* és *Yamada*<sup>2)</sup> rámutattak arra, hogy a kísérleti salvarsan mérgezésben két főmomentumot lehet elkülöníteni: *Oliver* és *Yamada* szembe állítja a salvarsannál a rögtöni mérgező hatást (*immediate toxicity*) a későbbi mérgező hatással (*late ill effects*). A rögtöni mérgező hatás szerintük azon alapulna, amint nyúl-kísérletek alapján állítják, hogy a salvarsan oldat mérgező adagban a vér-pályába juttatva a vörös vértesteket agglutinálja és acut halálos tüdőemboliát okoz. Ezzel szemben a későbbi mérgezőhatás a szer arsenobenzol-természetével függ össze, vagy más szóval annak „chemiai” toxicitásával. Szerintük az előbbi tünetényt s következésképpen a heveny shockszerű tüneteket a dinatrium salvarsan oldatnak 3% gelatinával való keverése útján el lehet nyomni, míg a későbbi toxicus hatás megmarad, bár bizonyos mértékig enyhített formában. A dinatriumsalvarsan oldatból (2%-os) a még elviselhető legnagyobb adag 0.09 gr. salvarsan pro kg. testsúly, míg gelatinózott oldatban az állatok 0.14 gr.-ot pro kg. is simán elviselnek. Nagyobb adagoknál a halál mégis békövetkezik, de ami fontos: nem azonnal és gelatinával együtt a különben abszolút letális adagot messze felülmúló adagot (0.4 gr. pro kg.) is belehet adni anélkül, hogy *acut toxicus* tünetek jelentkeznének.

Véleményünk szerint ennek a kettős osztályozásnak tényleg realis alapja van s ezt, most szélesebb alapokon, mint az említett szerzők, kifogjuk mutatni. Amint azt indokolni fogjuk: *Oliver* és *Yamada* magyarázatát a heveny shock mechanizmusára vonatkozólag nem írhatjuk alá. A heveny shock-ot igazában nem a vörös vértestek agglutinációja okozza, hanem a salvarsan praecipitációja a vérben. Tényleg létrejön embolia a tüdőben, csakhogy ezt a flocculált arsenobenzolnak durvább rögei okozzák. A gelatina nem az agglutinatiót akadályozza meg, hanem az arsenobenzol praecipitációját. *Oliver* és *Yamada* szerint a plasma-colloidok bizonyos határig meggátolják a salvarsan oldatok acut mérgező hatását, mert nem engedik, hogy a salvarsan agglutinálja a vértesteket, ha azonban a befecsken-

dezett mennyiség túlságosan nagy, nem képesek az egész adagot megkötni és létrejön az agglutinatio és az embolia. Ezzel szemben a valóság az, hogy már a legkisebb adagoknál képződik praecipitatum és keletkeznek embolusok; a befecskendezett salvarsan mennyiségének növelésével párhuzamosan aztán hova-tovább nő a praecipitatum mennyisége is, míg végre akkora mennyiségű praecipitatum s ezzel kapcsolatban embolus is keletkezik, hogy halálos shock-nak kell bekövetkeznie: Ennek megfelelőleg a heveny tünetek is fokozatos progressioval lépnek fel, már jól elviselhető adagok mellett is mutatkoznak, persze kisebb fokban, a jellemző tünetek: a vérnyomás emelkedése a kisvérkörben, sülyedése a nagyvérkörben stb.

Mindezeket a tényeket mi könnyedén demonstrálni tudjuk, mert kitudjuk mutatni az arsenobenzolokat *a test belsejében*; míg *Oliver* és *Yamada* kénytelenek voltak megelégedni azzal, hogy *in vitro* kísérletek alapján következtessenek arra, ami a testben történik. Azt lehetne mondani, hogy az *in vitro* kísérletek majdnem mindenik szerzőt, aki azokkal behatóbban foglalkozott, más és más véleményre vezették arra vonatkozólag, hogy tulajdonképpen mi is történik a befecskendezett salvarsanokkal és milyen tényezők szerepelnek ezzel kapcsolatban az arsenobenzolok, illetőleg a szervezet részéről?

## 1. Különféle arsenobenzol-készítmények eltérő heveny mérgező-képességének szövettanilag kimutatható alapja.

### Humoralis praecipitatio és heveny mérgező hatás.

A toxicitás szempontjából megvizsgálva azokat a salvarsan praeparatumokat, amelyekre szövettani vizsgálataink vonatkoznak, azt találtuk, hogy hasonló különbségek, mint amilyeneket *Oliver* és *Yamada* a salvarsan és a gelatinsalvarsan toxicitása között megállapított, *a salvarsannak különböző derivatuma*i között is előfordulnak.

*Az általunk vizsgált salvarsan derivatumok jellemzően különböznek egymástól acut shock-ot okozó képességük szempontjából.*

A kísérleteket egereken végeztük, a dosisokat mindig 1 cm<sup>3</sup> dest. vízben feloldva a farokvenába fecskendeztük 4' alatt. A dosis tolerata max. értéke tekintetében, amennyiben a

höchst-i gyár salvarsan készítményeiről volt szó, *Kolle* adatait vettük alapul. (Ezek a dosis tolerata meghatározások tudvalevőleg nem az *acut* elviselhető adagokra vonatkoznak, hanem az egyáltalában, hosszabb megfigyelési időn belül is elviselhetőnek bizonyuló adagot fejezik ki.)

A kísérletek azt mutatták, hogy ha salvarsandichlorhydrat és eziütsalvarsan esetében a dosis tolerata értékénél mindössze néhány tized milligrammally nagyobb adagot fecskendezünk be, az állatok még az injectio tartalma alatt, vagy utánna azonnal kifejlődő *shock tünetek* közben percek alatt elpusztulnak. Rendszerint valamivel nagyobb értékekkel lehetett túllépni a dosis toleratát az alkalizált salvarsannál, különösen a dinatrium só keletkezéséig alkalizált adatokkal, továbbá a neoezütsalvarsannál, de ebben az esetben azután okvetlenül bekövetkezett a halálos shock. Még nagyobb értékkel kellett rendszerint túllépni a dosis toleratát a neosalvarsannál, hogy acut halál következzen be. Mindezen készítményeknél rendszerint már a tolerabilis adag befecskendése kapcsán, az injectio vége felé, vagy bevégezése után mutatkoznak a heveny shock kezdő tünetei.

A toxicus adagok hatása alatt, rendszeren már az injectio vége felé, az állat kapálózni kezd, majd eldől, a légzés erőltetett thoracalis jellegű lesz, erős cyanosis lép fel, a szemek ki-düllednek, a reflexek csökkennek, illetve kialusznak s az állat pillanatok alatt, gyakran „epileptiformis“ görcsök közben, vagy elhúzódo coma után, kimúlik. A légzés megállása után a szív rendszeren még tovább ver. Ha ilyenkor a sternumot megkopogtatjuk, vagy az állatot fejjel lefelé meglóbáljuk, a légzés néha megint megindul; sőt megtörténik, hogy ezt a segítséget többször ismételve az állatot átsegíthetjük, persze általában csak ideiglenesen, a heveny crisisen.

Ezzel feltűnő ellentétben a sulfotreparsenannál, de különösen a sulfoxyalsalvarsannál, az eparsenonál és az arsalytnál a *dosis toleratát már milligrammokkal is túllehetett lépni, anélkül, hogy heveny shock tünetek felléptek volna.* Az injectio után az állatok csakhamar elég virgoncan mozognak s csak a másodlagosan, órák múlva kifejlődő, a dosis toleratának kisebbfokú túllépése („dosis letalis minima“) esetén csak másnap, harmadnap jelentkező mérgezés közben pusztulnak el. Az eparseno és az arsalyt esetében a dosis toleratának kétszeresét is



belehetett adni anélkül, hogy az acut shock mutatkozott volna; az injectio után közvetlenül az állatok a normalisakhoz hasonlóan viselkedtek.

*Nem volt nehéz észrevennünk, hogy ezek a különbségek az acut mérgező hatás tekintetében azokat a különbségeket tükrözik vissza, amelyeket az egyes derivatumoknak a vérpályában való viselkedésében szövettanilag megállapítottunk.* A salvarsandichlorhydrat és az ezüstsalvarsan, amelyek leginkább hajlamosak heveny shock-ot okozni, a legdúsabban képeznek praecipitátumot a vérben. Utánuk következnek úgy a heveny shock hatás, mint a humoralis praecipitatio mértéke tekintetében az alkalizált salvarsan és a neoezüstsalvarsan. Mind ezen derivatumok intravenás injectiója után gazdagon találtunk embolusokat a hajszálerekben és arsenobenzol szemcséket a reticuloendothelialis sejtekben. A neosalvarsan már sokkal kevésbé hajlamos embolusok képzésére. Másfelől azok a derivatumok, amelyek acut shock-ot nem okoztak, éppen azok voltak, melyek vizsgálataink szerint a vérben jelentéktelenül, vagy egyáltalában nem praecipitálnak, azaz amelyeknek befecskendezése után csak néhány embolust, vagy egyet sem találtunk az erekben és eleinte, órák hosszáig, a reticuloendothelialis üresen találtuk.

*Nézetünk szerint ezek a kísérletek bebizonyítják, hogy egéknél a typicus heveny arsenobenzol-shock oka az arsenobenzol praecipitatioja a vérben. Olyan derivatumok, melyek a vérben nem praecipitálnak, typicus heveny shock-ot nem okoznak, még rendkívüli nagy adagokban sem. Amely derivatumok praecipitálnak a vérben, a praecipitatio mértékével arányos készséggel, szabályszerűleg heveny „anaphylactoid” shock-ot okoznak.*

*Továbbmenőleg kísérletileg kimutattuk, hogy ha egy erősen praecipitáló és következőképp heveny shock okozására nagyon hajlamos derivatumnál a humoralis praecipitációt az oldat megfelelő elkészítése útján meggátoljuk, a heveny shock is elmarad s halál subacute jön létre, ha egyáltalában létre jön.*

## 2. Gelatina méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka.

Egerek farokvenájába befecskendeztük a salvarsan dinatriumsójának, illetőleg ezüstsalvarsannak toxicus adagait 5% gelatinával kevert oldatban. A gelatina, amint arról már előbb részletesen szólottunk, meggátolja ezen derivatumoknál a praecipitatumképződést az intravascularis injectio nyomán. Theoretikus felfogásunk értelmében ennél fogva az acut shock hatás el kell, hogy maradjon. Valóban azt tapasztaltuk, hogy az állatok a gelatinás oldatokat feltűnően jobban tűrték, a szokásos shock nem fejlődött ki, az állatok a injectio után virgoncok voltak. Eredményeink tehát egyeznek *Oliver* és *Yamada* észleleteivel, melyek a dinatriumsalvarsanra és nyúlakra vonatkoznak. Föl-tesszük, hogy a gelatina méregtelenítő hatása *Oliver* és *Yamada* kísérleteiben nyulaknál is azonos mechanizmuson alapul, mint az egereknél.

*Nézetünk szerint ezek a kísérleteink kiegészítve Oliver és Yamada adataival, valószínűsíti az experimentum crucis értékével bírnak felfogásunk támogatására, amelynek értelmében legalább is a kis laboratóriumi állatoknál a heveny shock-ért az arsenobenzol humoralis praecipitatioját kell felelőssé tenni.*

## 3. Cukrok méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka.

Az előttünk fekvő adathalmazból kétségtelenül megállapítható, hogy a *cukrok méregtelenítő hatása az arsenobenzolnál lényegében véve analog mechanizmuson alapul, mint a gelatinahatás.*

A cukrok kedvező hatását egyaránt észlelhetjük abban az esetben, ha a salvarsanok az intravenas injectio céljaira bizonyos cukroknak (hypertoniás) oldataiban oldatnak fel, vagy ha gyárilag előállított cukor-salvarsan vegyületek kerülnek alkalmazásra és ez a kedvező hatás mindenek előtt a heveny intolerantia jelenségek (anaphylactoid vagy shock-tünetek) elmaradásában nyilvánul.

Vizsgálataink az epársénoval, amely *Pomaret*<sup>3)</sup> adatai szerint a dioxydiamino arsenobenzolnak egy glucosevál képezett vegyülete, szövettanilag kimutatták, hogy ez a vegyület a vérbe

fecskendezve abban momentan egyáltalában nem képez praecipitatumot ; amit felfogásunk szerint azzal kell magyarázni, hogy ez a derivatum nagyon ellenálló a legkülönbözőbb olyan behatásokkal szemben, amelyek más salvarsanderivatumnoknál szabad, momentán oldhatatlan arsenovegyület lehasítása folytán kicsapódást okoznak és ellenáll többek között éppen azoknak a kicsapó hatásoknak is, amelyeknek az arsenobenzolok a vérben vannak kitéve. Az imént előterjesztett egérkísérleteink tanúsága szerint pedig ilyen, a vérben nem praecipitaló vegyületek, nem okoznak heveny shock tüneteket. Ennélfogva az eparsénonál a heveny shock elmaradását, a dioxydiaminoarsenobenzol e cukor vegyületének alacsony toxicitását, szemben *ugyanazon törzsvegyület* alkalival, vagy savval képezett *sóinak* (dioxydiaminoarsenobenzol mono- és dinatrium, dichlorhydrat és monochlorhydrat) erős heveny mérgező hatásával, ennek a vegyületnek stabilitására kell visszavezetnünk, amely nem engedi meg, hogy a szabad dioxydiaminoarsenobenzol lehasadjon.

Véleményünk szerint ugyanezen körülményen fordul meg az arsenobenzol praeparatumok heveny mérgező hatásának csökkenése cukros oldatokban. Az kell itt szerepeljen, hogy a salvarsanoknak összeillő cukrokkal való keverése alkalmával új cukor-salvarsan vegyületek képződnek, amelyekből azután a vérben rohamosan és durva dispers állapotban nem hasad le szabad oldhatatlan arsenovegyület. Ilyen egyesülésnek a chemiai lehetősége adva van (irodalmat lásd *Schlossberger*,<sup>4)</sup> 117. l.). *Kolle*<sup>5)</sup> (lásd még : *Schlossberger*<sup>4)</sup> 16. tábla) különböző cukrok méregtelenítő hatását különböző salvarsanoknál behatóan vizsgálta és az ő felfogása is az, hogy ilyenkor mint substitúensek, cukor radikálisok kapcsolódnak be az arsenobenzol moleculába, amelyek az amino csoportokkal lépnek összeköttetésbe. Az ő vizsgálatai különösen jól illusztrálják, hogy itt a fontos dolog nem a cukoroldatok physical hatása, mondjuk a viscositas fokozása útján: mert azt tapasztalta, hogy bizonyos cukrok oldatai egyes salvarsan derivatumnoknál méregtelenítő hatásúak, más derivatumnoknál ellenben nem, ismét más cukrok meg éppen ezeknél a salvarsanoknál hatásosak. Ugyanezen felfogás mellett szól *Busacca* adata, miszerint olyan cukrok, amelyeknek constitutioja egy keton-nak felel meg és nem egy aldehydnek, nem képesek méregteleníteni.

Magyarázatunk támogatására magunk nem is végeztünk kísérleteket, mert teljesen megelégszünk azokkal a kísérleti bizonyítékokkal, amelyeket *Kritschewsky* és *Awtonomow*<sup>6)</sup>-nak számunkra nagyon értékes közleményében találtunk.

Ezek a kísérletek nyulakon végeztek arsolannal, egy a német salvarsannak megfelelő orosz praeparatummal. Mindenik állat, amely kontrollképpen toxicus adag savanyú arsolant kapott fülvenájába dest. vízben, vagy konyhasó oldatban feloldva, másodpercek, vagy percek múlva kimúlt a shock tünetei közben; ellenben mindazok a nyulak, amelyek ugyanazon mennyiség savanyú arsolant kaptak, csak hogy 50%-os glycese oldatban, életben maradtak (legalább 10 napos megfigyelés), a legtöbbnél pathológiás jelenségek az injectio nyomán nem is mutatkoztak.

Azután megvizsgálták a szerzők különböző oldószerekben oldott arsolan és neoarsolan (a neosalvarsannak felel meg) viselkedését serummal szemben, in vitro. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy míg a savanyú arsolan az alkalizált arsolan és a novoarsolan physiologias konyhasóoldattal készített (controll) oldatai kémcsőben serummal összehozva erős praecipitációs gyűrűt képeztek, addig magas százalék glycoseval készült oldatok, különösen a két utóbbi arsenobenzol vegyület esetében, praecipitatumot nem képeztek serummal érintkezve.\*) A szerzők felveszik, hogy ezekben az in vitro kísérletekben éppen azon különbség jut érzékelhető kifejezésre, amelyen alapul a glycese méregtelenítő hatása in vivo a vérpályában.

Ezeket a kísérleteket mi a következő képpen értelmezzük: ezekben a kísérletekben bebizonyítást nyert az, hogy a glycese-nak oldószerül való használata esetén is ugyanazon a körülményen alapul a tolerantia fokozódása, a heveny shock tünetek csökkenése, illetve elmaradása, mint az eparsénonál. Nevezetesen a glycese hozzáadás következtében az arsenobenzol oldatban marad a vérben, vagy amit ebben az esetben valószínűbbnek tartunk: nem rapid és durva, hanem lassított és finom praecipitatio következik be.

Azon magyarázat, amelyet maga *Kritschewsky* adott saját kísérleteit illetőleg, minket nem elégít ki. Szerinte a glycese

\*) *Schlossberger* referatumaiban<sup>4)</sup> is utalást találunk ezzel egybevágó adatokra, l. 137—138. lap.

méregtelenítő hatása a salvarsan praeparatumokra azon alapul, „dass Glykose eine schützende Rolle bezüglich der Kolloide des Organismus übernimmt und dadurch die Äusserung der physiko-chemischen Aktivität des Salvarsans oder Neosalvarsans verhindert. Dadurch ist das Salvarsan nicht mehr imstande, eine Veränderung des Dispersitätsgrades der Kolloide der Zellen und des Blutstromes hervorzurufen“. *Kritschewsky*<sup>8), 9)</sup> (*Kritschewsky és Friede*<sup>7), 10)</sup> „physico-chemiai activitás“ alatt azt érti, hogy a salvarsanoknak megvan az a tulajdonsága, hogy a vér és a sejtek colloidjainak dispersitását lefokozza és szerinte ez az oka a salvarsan shock-nak és a különböző ártalmaknak salvarsan injectio illetve infusio után. Szerinte azon kísérletei, amelyek azt mutatták, hogy elegendő mennyiségű glycose jelenlétében praecipitatum-gyűrű nem képződik, ha a keveréket serummal hozta össze, a glucose védőhatását a szervezet colloidjaira demonstrálják. Ennek következtében a salvarsan a serum kolloidjainak dispersitás-fokát nem tudja többé megváltoztatni. „Es ist völlig klar“, mondja a szerző, „dass Glykose bei der Einführung von Salvarsanpräparaten in den Blutstrom dieselbe schützende Rolle in bezug auf die Kolloide des Organismus übernimmt“.

Ezzel a felfogással szembe kell állítanunk saját felfogásunkat a vérben történő praecipitatiook természetére vonatkozólag, amelyet az előző részben részletesen indokoltunk és kísérletileg alátámasztottunk. *Éppen ellenkezőleg: nem arról van itt szó, hogy a salvarsan derivatumok valamely „physico-chemiai“ activitásnál fogva kicsapják a vérkolloidokat, hanem a vér praecipitálja a bele jutott salvarsant. A glycose nem azért hat kedvezően, mert a vérkolloidokat stabilisálja, hanem mert stabilisálja a salvarsant a vér kicsapó hatásával szemben.* *Kritschewsky* physico-chemiai activitás“-a teljesen határozatlan kifejezés, amelyet a kolloid-chemiai nem ismer. A salvarsan derivatumok humoralis viselkedését nem a vérkolloidokkal szemben való ilyen, vagy amolyan reactióképességük dönti el. Vizsgálataink az arsenobenzolok humoralis viselkedésének behatóbb ismeretére vezettek és abban a helyzetben vagyunk, hogy a határozatlan megjelöléseket határozott chemiai és physico-chemiai fogalmakkal helyettesíthetjük. Bizonyos salvarsan derivatumoknak erős praecipitatum képző tulajdonsága

magának az arsenobenzol moleculának a labilitásán alapul, amely azoknak chemiai constitutiójából érthető meg. Az ilyen derivatumokból az oldhatatlan arsenobenzol-componentens gyenge savi, vagy basikus természeténél fogva, másszóval a dissocia-tíós állandó alacsony értéke következtében, különböző behatá-sokra könnyen felszabadul s ez történik a vérben is. Más deri-vatumok — s ezek közé tartozik az eparséno is — stabil szer-kezettel bírnak s ennek következtében az előbbi derivatumoknál kicsapódást okozó behatásokkal szemben ellenállanak s a vér-ben oldott állapotban maradnak. Így áll a dolog pl. a dioxydia-minoarsenobenzol natrium sói, illetőleg eparsénonak nevezett cukorvegyülete esetében. Az eparséno oldata nem csapódik ki, ha azt a serum-sók oldatával, egy vagy több értékű ionokat tar-talmazó elektrolyt oldatokkal, hígított savakkal stb. hozzáuk-össze; míg ugyanekkor a natrium-só oldatok kicsapódnak. *Ugyanezen különbség* jut kifejezésre — véleményünk szerint — akkor is, midőn a vérbe jutva az előbbi vegyület ott oldatban marad, míg a másik momentan praecipitál. Kimutattuk, hogy az általunk *exact histologiai módszerrel kimutatott különbségek különböző arsenobenzol derivatumok humo-ralis viselkedésében elsősorban a derivatumoknak olyan eltérésén alapulnak, ami egy arsenobenzol-praecipitatum képződésében, illetőleg nem képződésében akkor is meg-nyilvánul, ha a vérkolloidok nincsenek jelen.* Ha pl. a salvarsan moleculába savradicalisokat kapcsolunk be (pl. di-oxydiaminoarsenobenzol-diamethansulfonsavas natrium), a hu-moralis praecipitatio és következésképp a heveny mérgező hatás nem azért csökken, mert a salvarsan elveszti „aktivitását“ a vérkolloidokkal szemben, hanem azért, mert a substitutio követ-keztében a savcharacter jelentékenyen fokozódik és stabil neu-tralis natrium vegyület keletkezik. *A salvarsan mérgező hatásá-nak csökkenése bizonyos substituensek bekapcsolása után, a cukorsalvarsan vegyületek, a cukrozott salvarsan oldatok és a gelatinás salvarsan oldatok csökkent heveny toxicitása — mind olyan dolgok, amelyek egymással legszorosabb vonatkozásban állanak és egységes magyarázatot igényelnek.*

*Meglehet állapítani, hogy különböző cukorsalvarsan ve-gyületek olyan tulajdonságok tekintetében, melyek szerintünk a toxicitás szempontjából fontosak, nem jelentéktelen különbsé-*

geket mutatnak. Így az Aubry és Dormoy által előállított diglucosidodioxydiaminoarsenobenzol hajlamos a hydrolyticus hasadásra: ez a vegyület, a rendelkezésemre álló adatok szerint (Bauer és Benda<sup>11</sup>) 405. l.), híg vizes oldatokban a dioxydiaminoarsenobenzol lehasadása folytán megzavarodik, glyucose oldat azonban már bomlás nélkül hígít. Lehetségesnek tartjuk, hogy ez az utóbbi körülmény szerepel abban is, hogy a salvarsanokat erősen concentrált cukor oldatokban kell befecskendezni, hogy a heveny shock hatás kívánt csökkenése létre jöjjön. Egészen jelentékeny mennyiségű cukor dobátik így be a vérkeringésbe. A Pomaret által előállított cukorsalvarsan praeparatum már egészen másképp viselkedik. Az eparséno oldat sokkal stabilabb, hígításkor nem hydrolisál. Ezzel a nagy stabilitással függ össze az eparséno nagy tolerabilitása, dacára a nagy arsentartalomnak, amely Pomaret adata szerint 40% volna. Az eparséno vegyi szerkezete, tudunkkal, nincsen ismertetve. Maga Pomaret, aki ezt a vegyületet előállította, ennek a vegyületnek aránylag csekély toxicitását arra vezeti vissza, hogy az eparsénoban a phenol csoportok „blockálva” vannak. Pomaret<sup>12</sup>) szerint ugyanis a phenol csoportokat kell felelőssé tenni a heveny mérgező tünetekért, mert a phenol csoportok a vérproteinekkel egy aminophenol-protein complexet képeznek, amely a vérben kicsapódik és ezáltal a humoralis egyensúly megzavarása és embolia következtében fellépnek a shock tünetei. Ez az elmélet nekünk teljesen önkényes hypothesisnek tűnik fel. A humoralis praecipitatumok képződésében egyáltalában nem játszik szerepet phenol csoportoknak fehérjékre gyakorolt coaguláló hatása, phenol csoportok és fehérjék között végbeemenő reactio. Az eparséno Pomaret<sup>13</sup>) szerint dioxydiaminoarsenobenzol-ból és glucóseból készül. Újabban mi is előállítottunk egy olyan praeparatumot, amely hasonló mértékben stabil, mint az eparséno: az oldatok vízzel erősen felhígítva nem zavarodnak meg, anorganicus serumban nem praecipitalnak, elektrolytokkal szemben ellenállók. Ilyen salvarsan oldatot dioxydiaminoarsenobenzol dichlorhydratból kiindulva, caramel segítségével állítottunk elő. Lehetségesnek látszik, hogy az oldat stabilitásában a caramelnak védőkolloid-szerű hatása játszik szerepet. Sajnos, az ilyen caramel-salvarsan oldatoknak biológiai vizsgálatát kívül álló okokból még nem végezhattük el.

*Oliver és Douglas*<sup>13)</sup> szerint cukroknak a salvarsan oldatokhoz való hozzáadása azért méregtelenítő hatású, mert megszünteti az arsenobenzol oldatok agglutinaló hatását a vörös vértestekre és következésképp nem jön létre embolia. E nézetrel szemben ugyanazon kifogásokat emelhetjük, mint *Oliver és Yamada*-nak a gelatina méregtelenítő hatására vonatkozó felfogásával szemben.

#### 4. Az administratio módja és a heveny mérgezési tünetek fellépése közötti sajátos összefüggések értelmezése a histochemiai leletek alapján.

*Ha helyes az a felfogásunk, hogy a heveny shock tüneteket az arsenobenzolok praecipitatiojára kell visszavezetnünk, akkor világos, hogy a heveny tünetek kialakulásában megfelelő változások kell, hogy mutakozzanak abban az esetben, ha ennek a praecipitációnak a lefolyását és körülményeit változtatjuk, pl. ha bizonyos okok miatt a praecipitatum a vérben durvább vagy finomabb alakban lép fel, az időegység alatt kevesebb praecipitatum keletkezik a vérben, vagy pedig a praecipitatum eloszlása a testben megváltozik. Ebben a tekintetben felfogásunk teljes összhangban áll a kísérletek eredményeivel és az irodalomban felkutatható észleletekkel.*

*Salvarsan derivatumoknak intravascularis adagolása esetén feltűnő és sajátos összefüggések mutatkoznak az administratio módja és a heveny bántalmak fellépése között, amely első pillanatra érthetetlennek látszó összefüggéseket a szervezetbe juttatott arsenobenzolok praecipitatiojával kell kapcsolatba hoznunk.*

*A következőkben kifogjuk mutatni, hogy az administratio módjának változtatása azért van befolyással a heveny bántalmak alakulására, mert ilyenkor a praecipitatio lefolyása, a praecipitatum morfológiai sajátosságai, vagy pedig eloszlása az érrendszerben változást szenved. Kísérletileg igazolni fogjuk, hogy ezek a változások okozzák a változásokat a heveny mérgezési képben és ezen az alapon a kísérleti eredmények és észleletek egész complexumat könnyen és teljesen meglehet magyarázni.*

a) *Az arsenobenzol oldat töménységének befolyása a he-*



*veny ártalmak föllépésére.* Nagyon sokan azon szerzők közül, akik arsenobenzolokkal kísérleteztek, megjegyezték, hogy az oldatok *concentratioja*, intravascularis injectio esetén, jelentékeny befolyással van a tolerantiára. Ugyanazon salvarsanmennyiség concentrált oldatban gyakrabban és súlyosabb shock tüneteket okoz. Az adatok legtöbbször salvarsan-dichlorhydrat oldatokra vonatkoznak, aminél ez a tünetmenny tényleg a leginkább kifejezett.

A legkínálkozóbb magyarázata ennek a tapasztalati ténynek az volna, hogy töményebb oldatok azért hatnak erősebben, mert az időegységben több arsenobenzol dobatik be a keringésbe. Tehát egyszerűen arról volna szó, mint annyi más, hatását a keringésben nyomban kifejtő szernél, mondjuk pl. az adrenalinnál, amely szerek, ha hirtelen nagy mennyiségbe jutnak a vérbe, viharos tüneteket okoznak.

*Szövettani arsenobenzolvizsgálataink azonban azt mutaták ki, hogy ezuttal egy sokkal bonyolultabb jelenséggel állunk szemben. A tünetmennynek nem biochemiai és quantitativ, hanem physikai és részben qualitativ okai vannak.*

Összehasonlító vizsgálataink során kiderült, hogy különböző derivatumoknál a concentratio befolyása különböző mértékben érvényesül és *vannak egyes olyan salvarsan praeparatumok is, amelyeknél a concentratio nem, vagy alig játszik szerepet a toxicitás szempontjából.* Ezen eltérések olyan szoros párhuzamosságot mutattak az illető derivatumoknak a szervezetben szövettanilag demonstrálható különböző viselkedésével, hogy határozottan kimondhatjuk: *a concentratio azoknak az arsenobenzoloknak a toxicitása szempontjából játszik fontos szerepet, amely derivatumok a vérpályában praecipitatumot képeznek s a concentratio befolyása annál kifejezettebb, minél erősebben praecipitáló derivatumról van szó.*

Alapkísérletünket oly módon variáltuk, hogy a különböző derivatumokat nem 1 cm<sup>3</sup>, hanem kevesebb vízben oldva injiciáltuk. Kitünt, hogy a concentratio fokozásával arányosan a heveny mérgező hatás legkifejezettebben a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál fokozódik. Ellenben olyan készítményeket, amelyek a vérben momentán nem praecipitalnak, embolusokat nem képeznek és az injectio után a reticuloendothel nem töltik meg, igen tömény ol-

datban (0.3—0.1 cm<sup>3</sup>) is beadhattunk anélkül, hogy akut mérgezési jelenségek, vagy éppen halálos shock mutatkozott volna.

Most ismertetni fogjuk egy olyan derivatum párral végzett kísérletünket, amely annál fontosabbnak látszik, mert *mindkét praeparatum ugyanazon vegyületnek*: a dioxydiaminoarsenobenzolnak a származéka, csak az oldalláncokban van eltérés: egyik a basis dichlorhydratja, a másik annak glycoseval képezett vegyülete. Figyelemre méltó az arsen tartalom viszonya is: salvarsan = 31.5% As, eparseno = 40% As.

Egér száma	Pro 20 gr. egér injiciáltatott		Injectio tartalma	T ü n e t e k	Leölvé hány perc múlva?
	Arsenikalia	Oldószer (H <sub>2</sub> O)			
1.	Salvarsan-dichlorhydrat 1 1500 gr.	1 cm <sup>3</sup>	3'	Kisfoku dispnoe	2'
2.	Salvarsan-dichlorhydrat 1 1500 gr.	0.1 cm <sup>3</sup>	1'	Heves shock, 1' múlva †, a szív még tovább ver.	
3.	Eparseno 1 250 gr.	1 cm <sup>3</sup>	2'	Jól tűrte	15'
4.	Eparseno 1 250 gr.	0.1 cm <sup>3</sup>	1'	Jól tűrte	15'

Ezeknek a kísérleti állatoknak histológiai leletei még továbbmenőleg megvilágítják a concentratio befolyásának okait.

#### Szövetteni lelet:

1. sz. egér: Viszonylag *finom* arsenobenzol flocculatio a szervezetben. A tüdő hajszálerei egyenletes elosztásban arsenobenzol embolusokkal vannak telve. A nagyobb tüdőarteria ágakban nagyobb fajta obturaló arsenobenzol rögök *nincsenek*. Az agy, a szív és az izmokban csak elvétve vannak finom arsenobenzol embolusok a hajszálerekben. A máj Kupffer-sejtjeiben *sok* arsenobenzol van felhalmozódva.

2. sz. egér: *Durva* arsenobenzol kicsapódás az erekben. A tüdő artériák *középnagy* és *kisebb* ágai is arsenobenzol-embolusokkal vannak eldugaszolva. Igen sok hajszáleres embolus a tüdőben, egyenetlen elosztásban. Az agyban, szívben, izmokban, a bőr felületes hajszálereiben stb., stb., nagyszámú embolus. Helyenkint a nagy vérkörben is képződtek durva arsenobenzol conglomeratumok, melyek nagyobb értörzsek lumenében láthatók. A máj reticuloendothelje *üres*, eltekintve egészen kevés arsenobenzol rögötől.

A két lelet összehasonlítása alapján megállapíthatjuk, hogy a *hígabb* savanyú salvarsan oldat a vérrel elkeveredve viszonylag finom praecipitatumot alkotott. A praecipitatum egy jelentékeny fractioja olyan finom mikro- és ultramikroszkopikus részecskékből állott, hogy hajszálerek lumenében nem akadt fenn és eljuthatott a májba is. Itt azután a reticuloendothelialis sejtek felhalmozták az arsenobenzolt. A durvább flocculusokból álló fractio majdnem quantitative a tüdő hajszálereiben akadt fenn. Ellenben a *tömény* salvarsan oldat esetében az arsenobenzol a vérben durva rögök alakjában csapódott ki. A durva praecipitatumból semmi se tudott átjutni a hajszálerek által képezett akadályon, hogy a májreticuloendotheljében hálmozásra kerülhetett volna. A flocculatio a jelentékeny concentratio s e mellett az aránylag gyors injectio miatt, valószínűleg még a nagy vérkörben is folytatódott. Az embolusok sokaságát a nagyvérkörben e mellett még az is okozhatta, hogy a tüdőben rapid emelkedő nyomás sok embolust lökött tovább a bal szívbe. A letalis shock histologiailag kimutatható ok: a sokkal robustusabb és kiterjedtebb embolisalódás miatt kellett, hogy a 2. sz. egérnél bekövetkezzék. Különös jelentőségét lehet sejteni annak, hogy ennél a shock halállal elpusztult állatnál az *agy* hajszálereiben gazdag embolia jött létre.

3. és 4. sz. egér: Sehol az egész testben *nem* találhatók arsenobenzol embolusok a hajszálerekben. A máj reticuloendothelje *üres*.

*Ezekből a vizsgálatainkból azt az összesített következtetést vonjuk le, hogy a concentratio növelése nem azért fokozza a heveny mérgező hatást, mert az időegységben több arsenobenzol jut a vérkeringésbe, hanem azért, mert az időegységben több arsenobenzol praecipitatum képződik a vérben, továbbá a képződött praecipitatum durvább, mint a hígabb oldatoknál.* Ha egyszer egy praeparatum a vérben jelentékeny mértékben nem praecipitál, akkor hiába jut az időegységben több arsenobenzol

a vérbe, a mérgező hatás kifejezett fokozódása mégsem fog mutatkozni.

b) *A befecskendés sebességének befolyása a heveny mérgezési tünetekre.* Az arsenobenzol oldatok töménységének most tárgyalt befolyásával szoros vonatkozásban áll az az ismert tény, hogy bizonyos salvarsanoknál gyakrabban, illetőleg súlyosabb alakban lépnek fel intravascularis alkalmazás esetén heveny shock tünetek, ha az injectio sebesebben végeztetik.

*Vizsgálataink kimutatták, hogy az injectio sebessége azoknál a derivatumoknál fokozza feltűnő mértékben a heveny mérgező hatást, amely derivatumoknál a concentratio növelésének is kifejezetten megvan ez a hatása, azaz azon arsenobenzol derivatumoknál, melyek a vérben sok praecipitatumot képeznek.* Egérkísérleteinkben leginkább a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál észleltük azt, hogy ha az injectio sebességét fokoztuk, az acut shock tünetek hamarabb és a leghevesebb formában jelentkeztek. Ellenben pl. az eparsénót gyors befecskendezés esetén is jól tűrték az állatok, még ha koncentrált oldatot vettünk is. *A vérben erősen praecipitáló derivatumoknál, annál feltűnőbb volt az injectio sebességének befolyása, minél töményebb oldatot adtunk.*

Ezek a kísérleti adatok bizonyítják, hogy az injectio sebességének fokozása sem azért vezet viharosabb heveny tünetekhez arsenobenzolok intravascularis befecskendezésénél, mint pl. adrenalin oldatnál, ugyanézen esetben. *Nem azért fokozódik a heveny intolerantia-tünetek, mert az időegységben a szerből több jut be a vérkeringésbe, hanem azért, mert bizonyos arsenobenzolok a vérben praecipitálnak s az ilyeneknél, ha az injectio sebesebb, az időegységben több praecipitatum keletkezik a vérben.*

## 5. Mások kísérleti vizsgálati eredményeinek értelmezése histochemiai vizsgálataink alapján.

A következőkben néhány példát fogunk felsorolni arra vonatkozólag, hogy az irodalomban elszórt megfigyelések arsenobenzolok toxicus sajátságait illetően, — különösen egy nagy csoportja az észleleteknek, amely amerikai szerzőktől származik, — milyen kitűnő összhangban állanak kifejtett elméleti té-

teleinkkel. Birtokában azon ismereteknek, amelyeket arsenobenzolok mikrotechnikai kimutatására szolgáló módszerünknek köszönhetünk; ha pl. szemügyre vesszük azokat az érdekes észleleteket, amelyekről egy áttekinthető csoportosításban *Collier*<sup>14)</sup> referál, azonnal világosakká lesznek előttünk azok az okok és összefüggések, amelyek e megfigyelések mögött rejtőznek és könnyű lesz megadnunk egységes és plausibilis magyarázatát a különös jelenségeknek.

*Roth*<sup>15)</sup> nagyszámú patkánykísérletekkel a következőket állapította meg: A salvarsan (az adatok az Amerikában előállított arsphenaminera vonatkoznak) savanyú oldatban 2—4-szer mérgezőbb, mint jól alkalizált oldatban. — Ennek az oka, amint azt vizsgálataink bizonyítják, az, hogy a salvarsandichlorhydrat sokkal erősebben praecipitál a vérben, mint az alkalizált salvarsan. Továbbá megállapította, hogy a savanyú oldat magas hígításban kevésbé ártalmas, mint töményebben. — E körülmény okait az imént histológiailag demonstráltuk. Patkányokon és tengeri malacokon kimutatta *Roth*,<sup>15)</sup> hogy ez a tünetmény alkalizált salvarsannál is megvan: 0.5%-os alkalizált salvarsanoldatot az állatok jobban tűrték, mint ugyanazon mennyiséget 2%-os hígításban. — Szerintünk ennek az oka az, hogy ha kisebb mértékben is, de az alkalizált salvarsan oldatok is praecipitálnak a vérben s ennél fogva a concentratio hatásának, ami a humoralis praecipitációval kapcsolatos, itt is jelentkeznie kell. Ezzel szemben a neosalvarsannál (neorsphenamine) a concentratio különbségeknél nincsen ekkora jelentősége, minél fogva *Schamberg* azt az ajánlatot teszi, hogy a praxisban a neosalvarsan 5 cm<sup>3</sup> vízben oldassék (idézv *Collier* nyomán). — Azon különbség, amely itt a salvarsan és a neosalvarsan között megállapítást nyert, szerintünk abból érthető meg, hogy a formaldehydsulfoxylsavval substitult salvarsan, szemben a salvarsannal, azon arsenobenzolok közé tartozik, melyek csekély mértékben hajlamosak arra, hogy a vérben praecipitáljanak. *Lake*<sup>16)</sup> azt találta, hogy tizenkét patkány közül, melyek mindegyike 2%-os oldatban 60 mgr. salvarsant kapott (a vena saphenába) lassú injectioval (0.5 cm<sup>3</sup> 1' alatt), csak két állat döglött meg; míg másik tizenkettő közül, melyek szintén ugyan ezen mennyiséget kapták, de sebesen injiciálva (1 cm<sup>3</sup> 1' alatt), kilenc döglött meg. *Roth*<sup>15)</sup> szerint ilyen kísérleteknél sebes be-

fecskendezés esetén a túlélő állatok sokkal lassabban szedik össze magukat az injectio után, mint azok, amelyek a dosist lassú injectióval kapták. — Az injectio sebességének itt constánt befolyása szerintünk ennek a vegyületnek humoralis praecipitatioján alapul és kifogjuk mutatni, hogy ezek a jellemző jelenségek egészen általánosan mindig jelentkezni szoktak, valahányszor durva dispersitású suspensio, vagy olyan folyadék injiciáltatik a vérbe, amely ott praecipitatumot képez.

Roth<sup>15)</sup>, <sup>17)</sup>, <sup>18)</sup> szerint *a salvarsan és a neosalvarsan között nagy biológiai különbség van*. A nagyarányokban végrehajtott toxicitás-vizsgálatok azt mutatták, hogy a próba-adag (mely kevéssel kisebb a legkisebb halálos adagnál) beadása után az állatok (patkányok) egészen elütően viselkednek a neosalvarsannál, mint a salvarsannál. Salvarsan esetében azok közül a példányok közül, amelyek a kéthetes megfigyelési idő alatt elpusztulnak, mintegy 80%-a az elpusztultaknak az első 24 órára esik. Az elpusztulások száma *az első 48 órában* az összes halálozások 90%-ának felel meg. Neosalvarsan után ellenben csak kevés állat pusztul el az első napon, a többsége az elpusztultaknak *három nappal az injectio után* hull el. (Lake<sup>16)</sup> szerint a salvarsan után az összes halálozások megoszlása a következő: az 1. órában meghal 31·38%, az első 24 órán belül 54·4%, a második napon belül 4%, a 3.—15. napig 11·08%). A salvarsan próbadosisa után az állatok kifejezetten „betegek“, neosalvarsan után ellenben nincsenek azonnal felismerhető tünetek. A boncolás adatai szerint a salvarsan következtében elhalt állatoknál erős tüdőéltérések dominálnak, míg a vese elváltozások háttérbe szorulnak; megfordítva áll a dolog a neosalvarsannál, ahol a képet degeneratív vese elváltozások uralják.

Mi most abban a helyzetben vagyunk, hogy ezeket az adatokat histológiai leleteink alapján teljesen megtudjuk magyarázni. Az észlelt különbségek oka abban rejlik, hogy míg a salvarsan egy *a vérben erősen praecipitáló* vegyület, a neosalvarsan (illetőleg a megfelelő külföldi praeparatumok) *kevésbé hajlamos humoralis praecipitatum képzésére*. Már most mi lesz ennek a következménye a toxicitas szempontjából? Az acut toxicitas a praecipitativitástól függ. Ennélfogva a salvarsannál előtérbe fognak lépni a heveny hatások, az ismert heveny shock, ellenben a neosalvarsannál a heveny hatások háttérbe szorulnak épp

úgy, mint systhetikus vizsgálataink tanúsága szerint több más olyan salvarsanderivatumnál is, melyek a vérben alig, vagy egyáltalán nem praecipitálnak. Az ilyen derivatumoknál, amint láttuk, a heveny shock hatás kevésbé kifejezett, vagy egészen hiányzik. Megfelelőleg ezeknek a viszonyoknak: a patkányok a salvarsan után „betegeknek“ mutatkoztak és nagyrészt az első óra, illetve az első nap folyamán pusztultak el, mert ennél a derivatumnál a toxicitást a humoralis praecipitatio dominálja, ez pedig egy olyan toxicus tényező, melynek punctum maximuma közvetlenül az injectio utáni időre esik, amikor a praecipitatio a vérben rohamosan lezajlik s az embolusok kiképződnek. A halál oka peracut, vagy többé-kevésbé elhúzódó arsenobenzol shock a praecipitatio hatása alatt. Ennek megfelelőleg mutatkoznak a kórbonctani képben az erős tüdőeltérések, mint egészen általánosan mindig, valahányszor befecskendezett oldhatatlan durva dispersitású anyag, vagy valamely a vérben kiváló praecipitatum okozza a halált (v. ö. *Lumière*<sup>19)</sup> 174—181. lap). Későbbi stadiumokban a tüdőben elváltozásokat okozhat minden valószínűség szerint a hajszálerekben fennakadt hatalmas mennyiségű arsenobenzol localis szövétbántalmazó hatása is. A neosalvarsannál ez az elváltozás hiányzik, mert a praecipitatio alárendelt szerepet játszik és a tüdő nincs tele embolusokkal. Az olyan derivatumoknál, amelyek kevésbé, vagy nem praecipitálnak a vérben, a halál a dosis letalis minima körül járó adagoknál nemcsak a neosalvarsannál, de a sulfoxylsalvarsannál, a salvarsandimethansulfonsavas nátriumnál (sulfotreparsenan) az eparsénonál, vagy az arsalytnál is subacute következik be. A halál oka ebben az esetben kétségtelenül a salvarsanderivatumnak a szervezetben történő kémiai átalakulásaival, — aminek folyamán különösen arsinoxydok képződésére kell tekintettel lenni, — függ össze, továbbá mindezek a derivatumok viszonylag erősen igénybe veszik a vesét. Különösen a kanyarultatos csatornácskák, amint azt arsenobenzol reactionk olyan jól mutatja, telve vannak finom arsenobenzol reactiot adó szemcsékkel és túladagolás esetén éppen ezeken a tubulus-szakaszokon látunk kifejlődni degeneratív elváltozásokat. Teljesen belátható, hogy ilyen toxicus tényezők lassanként progrediálva fejtik ki hatásukat s ennél fogva érthető, hogy neosalvarsan injectioja

után közvetlenül még nem mutatkoztak a mérgezés jelei az állatokon és a halálozás maximuma napokkal az injectio után volt.

*A következőkben Schlossberger<sup>4)</sup> kitűnő referatumból idézni fogjuk a kísérleti észleleteknek egy nagy csoportját, amelyeknek arsenobenzol módszerünkkel végzett szövettani vizsgálataink meghozták a definitív magyarázatát.*

„Einen besonders starkan Einfluss hat die Salvarsankonzentration und die Geschwindigkeit der Einspritzung auf die Verträglichkeit des Präparates, wenn dieses als Mono- oder Dichlorhydrat intravenös dem Organismus zugeführt wird. Auf der ungenügenden Beachtung dieser beiden Punkte beruht offenbar, wie *Duhot, Spiethoff, v. Notthafft, Joseph, Auer, Miedreich, Mac Kee* und vor allem *Fleig* in ausgedehnten experimentellen Studien nachgewiesen haben, wenigstens zum Teil die von verschiedenen Autoren (*Alt, Schwartz und Flemming, I. und L. Camus, Hering, Meissner, Kochmann, Luithlen*; siehe auch *Bernheim, Schamberg*) auf Grund von Tierversuchen aufgestellte, nur bedingt richtige Behauptung, dass das gelöste Dichlorhydrat des Salvarsans ganz allgemein eine stärkere Toxizität aufweise, als eine entsprechende Menge des Mono- oder Dinatriumsalzes. Diese Angabe trifft nach den Untersuchungen von *Joseph, Auer, Miedreich, Fleig, Schamberg, Kolmer und Raiziss* an Kaninchen und Ratten nur insofern zu, soweit verhältnismässig stärker konzentrierte (0.5%- bis 5%-ige) Lösungen benutzt werden: Bei Verwendung stark verdünnter Lösungen des Di- oder Monochlorhydrates (0.6 : 400 cm<sup>3</sup> 0.6- bis 0.9%-iger Kochsalzlösung) ist deren Giftigkeit nach den Versuchen *Fleigs* nicht grösser als diejenige entsprechender Lösungen des Mono- oder Dinatriumsalzes. Selbst durch einen geringen Säurezusatz (0.1 bis 0.2<sup>0/100</sup> HCl) zu derart schwach konzentrierten Lösungen des Dichlorhydrates soll nach den Angaben dieses Autors die Verträglichkeit des Präparates für den Kaninchenorganismus keine Verminderung erfahren“. (161—162. l.)

A salvarsan chlorhydratai és natriumsói között ezekben a kísérletekben kifejezésre jutott különbséget a humoralis praecipitációra való különböző készség okozza, amit szövettanilag demonstráltunk. A chlorhydrat oldatok jelentékenyen több és durvább praecipitatumot képeznek a vérben, mint a megfelelő concentratioju alkalizált oldatok. A praecipitatio azonban, amint azt szövettanilag igazoltuk, függ a concentratiótól. Erősen concentrált chlorhydrat oldatok complett tüdőembolia útján azonnali halálhoz vezetnek. Valamivel hígabb oldatok esetén finomabb salvarsanrögök képződnek a vérben, amelyek a finomabb ereket és a hajszálereket dugaszolják el és ezáltal a jellemző shock tünetek közben halált okozhatnak. A praecipitációra való



erős hajlam jelentékenyen leszállítja a savanyú salvarsan oldatok tolerabilitását. Ám ez a toxicus tényező a hígítás fokozása kapcsán hova-tovább veszít jelentőségéből. Igen nagy hígítás mellett aztán olyan finom elosztásban keletkezik a praecipitatum a keringő vérben, hogy a praecipitatum túlnyomó része keresztül bújva a hajszálerek képezte akadályon a reticuloendothelbe fog bejutni és nem akad fenn az érrendszerben. Ilyen nagy hígítások mellett tehát az embolus képződés foka a jelentéktelenig süllyed és a praecipitatio mint heveny toxicus tényező eliminálódik. Ámde éppen a praecipitációban rejlik az oka a savanyú és az alkalicizált salvarsan oldatok eltérő tolerabilitásának s így ha a hígítás elér bizonyos határértéket, a különbség a toxicitás szempontjából el kell hogy enyvésszen.

„ . . . Im Gegenteil hat es sich gezeigt, dass bei Verwendung des Dinatriumsalzes die durch das Arsenobenzol bedingte Blutdrucksenkung wesentlich geringer ist, durch einen geringen Überschuss von Alkali unter Umständen sogar vollkommen kompensiert, die Gefahr akuter Schädigungen dementsprechend erheblich verringert werden kann (*Kionka, Luithlen, Danysz, Schamberg, Kolmer und Raiziss, Schamberg, Mc Coy, Roth, Stokes, Ferranini, Weiss und Corson, Lake, Jeanseme und Pomaret*). So wies z. B. *Danysz* durch vergleichende Toxizitätsprüfungen am Kaninchen nach, dass da Mononatriumsalz des von ihm dargestellten Luargois mehr als doppelt so giftig ist als das Dinatriumsalz und dass dieses durch weiteren Alkalizusatz (0.5 Mol. Natriumhydroxyd auf 1 Mol. Luargol) noch mehr entgiftet werden kann. Ähnliche Resultate erzielten *Schamberg, Kolmer und Raiziss* sowie *Lake* mit Salvarsan; sie konnten an Ratten feststellen, dass durch einen geringen Alkaliüberschuss zu den Salvarsanlösungen (1.25 cm<sup>3</sup> Normalnatronlauge auf 0.1 gr. Salvarsandichlorhydrat) die Toxizität des Arsenobenzols in Vergleich mit dem Mono- oder Dinatriumsalz um etwa 10% herabgesetzt und dass insbesondere die Zahl der akut tödlichen Vergiftungen relativ vermindert wird. Bei stärkerem Alkaliüberschuss (1.5 bis 3 cm<sup>3</sup> Normalnatronlauge auf 0.1 gr. Salvarsandichlorhydrat) war dagegen wiederum eine Verminderung der Verträglichkeit festzustellen (*Schamberg, Kolmer und Raiziss*)“. (*Schlossberger*<sup>4)</sup> 163. l.)

Ezekhez az adatokhoz a következő kommentárt fűzzük: Az a körülmény, hogy az alkali méregtelenítő hatása éppen különösen a heveny halálos mérgezésre vonatkozik, már elárulja, hogy ez a dolog is a humoralis praecipitációval függ össze. A vérben képződő arsenobenzol praecipitatum alkaliban oldódik. *Az alkali méregtelenítő hatásánál nyilvánvalóan arról van szó, hogy a fecskendőben nemcsak az az anyag van jelen, amely a vérben praecipitatumot képez, hanem egyidejűleg a peptisáló-*

szer is, amely a praecipitatumot oldani képes és a salvarsan-praecipitationnak ellene dolgozik. Ha a salvarsanoldathoz több alkali adatik hozzá, mint amennyi az oldódáshoz, azaz a mononatriumsó képződéséhez szükséges, vagy éppen hyperalkalizált oldat fecskendeztetik a vérbe, gyengébb, lassúbb és finomabb formában kell, hogy fellépjen a praecipitatio a vérben, amivel vele jár a toxicitás csökkenése. Megfelelő dolgot tapasztalhatunk, ha a salvarsan oldatokat anorganicus serummal (1%-os „normosal“) hozzuk össze. Bizonyos keverési aránynál a mononatriumsó oldat gyorsan és durván kicsapódik, a dinatriumsónál a kicsapódás lassúbb és finomabb, míg a hyperalkalizált oldattal készült keverék átlátszó marad, vagy csak enyhén megzavaródik.

Visszatekintve a fentebb tárgyaltakra, leszegezhetjük, hogy a toxicitas szempontjából mutatkozó eltérések a salvarsannak dichlorhydrat, monochlorhydrat, mononatriumsó, dinatriumsó alakjában, vagy hyperalkalizált oldatban való alkalmazásánál a humoralis praecipitatio különbözőségén alapulnak. Ez egy fontos analyticus tény. Ha valamely jelenségnél azt látjuk, hogy az a salvarsannak különböző oldásmódjaitól feletlenül mértékben függ, a legnagyobb mértékben valószínűnek vehetjük, hogy az a jelenség a salvarsannak a szervezetben való praecipitatiojával függ össze. Ennek a vezérelni jó hasznát fogjuk venni az emberi heveny salvarsan ártalmak okainak kutatásánál.

Tetszetős összhangot állapíthatunk meg a kísérleti tények és theoriank között, ha szemügyre vesszük *Jackson és Raap*<sup>20)</sup> érdekes kísérleteit (idézve *Schlossberger* után); lásd még idevonatkozólag *Jackson és Smith*<sup>21)</sup> (idézve *Collier* nyomán). *Jackson és Smith* szerint kutyánál a salvarsan erősen hígított alkalizált oldatban therapias dosisoknak megfelelő adagban nem okoz feltűnőbb zavarokat. Túlságos gyors injectio vagy concentráltabb oldatok esetében már mutatkoznak toxicus jelenségek. Ezek főleg szívдилатatio, vérnyomás emelkedés a rüdökeringésben, vérnyomás sülyedés a nagy vérkörben. Erősen toxicus adagok után a nyomás emelkedés a tüdőben, akár 100%-ot, a testkeringésben 25—56%-ot vagy még annál többet is tehet ki. Már most továbbmenőleg *Jackson és Raap* megállapították, hogy a vérnyomásnak ez az emelkedése a tüdőarteriakban intra-

arterialis injectio után (arteria femoralis) kisebb fokú, ha pedig az injectio a vena portaeba eszközöltetik, ezek a vérnyomás zavarok majdnem egészen, vagy egészen hiányoznak.

*Jackson és Smith* szerint a tüdőjelenségek részint az alkal-  
escentia, részint kiszámíthatatlan tényezők rovására írandó. Véleményük szerint e mellett: „es ist nicht völlig von der Hand zu weisen, dass kleinste Emboli hier eine grosse Rolle spielen“ (*Collier*<sup>14</sup>) után).

Részünkről ezekhez a kísérletekhez a következő magya-  
rázatot fűzzük: az alkaliescentia ezeknek a zavaroknak az oko-  
zásában nem szerepel. A tüneteket az alkalizált salvarsannak a vérben való praecipitatiojára kell visszavezetni. Ez kitűnik ab-  
ból is, hogy a vérnyomászavarok az injectio sebességétől és a salvarsan oldat concentratiojától függenek. Intravenás injectio esetén a vénában folyó vérben arsenobenzol praecipitatum kép-  
ződik. A praecipitatum először a vérárammal a tüdőbe sodor-  
tatik, amely rosta módjára visszatartja a durvább flocculusok túlnyomó részét és a tüdőhajsztalerek embolusokkal telnek meg. Hajsztaleres emboliákra kerülhet még sor a nagy vérkörben, ne-  
vezetesen az agyban is. A finomabb része a praecipitatumnak finomabb annál, semhogy hajsztalerekben fennakadhatna s ez a részlet azután a reticuloendothelben halmozódik fel. A humora-  
lis praecipitatumnak most leírt eloszlása esetén a praecipitatum physikai hatása következtében megjelennek a vérnyomászava-  
rok: a nyomás emelkedés a tüdőkeringésben és az erek dilata-  
tiojával kapcsolatos vérnyomás süllyedés a nagyvérkörben. A gelatinázott salvarsan *Oliver és Yamada* és *saját* vizsgálataink szerint ilyen brüsk vérnyomás zavart, ami éppen legfonto-  
sabb tünete a heveny salvarsan mérgezésnek, nem okoz. Ez, amint a mi vizsgálataink bizonyítják: azon alapul, hogy az ar-  
senobenzol a vérben nem praecipitál. De nem idézik elő ezeket a súlyos, heveny zavarokat aequivalens mennyiségei a salvarsan basis bizonyos más derivatumainak sem (pl. eparséno) s ennek az oka ismét az, amint azt szövettanilag is demonstráltuk, hogy az ilyen derivatumok a vérben nem alkotnak praecipitatumot. Tovább menve már most világos, hogy a praecipitatum elosz-  
lása és localisatioja a szervezetben és következésképpen a he-  
veny mérgezési kép is módosulni fog, ha az injectiot a vérkerin-  
gésnek különböző pontjain eszközöljük. Így intraarterialis in-

jectio esetén a flocculusok egy része fennakad a végtag hajszálereiben s ennél fogva nem juthat el a tüdőbe. A valódi toxicus agensnek: a salvarsan praecipitatumnak egy részét egy olyan érterület köti le, amelynek a gázcsere és a vérkeringés normális egyensúlyának fenntartása szempontjából nincsen jelentősége s ennél fogva a helyzet az, mintha a toxicus anyagból, azaz a salvarsanból csak kisebb mennyiség injiciáltatott volna. Még nagyobb különbséget kellett hogy okozzon a praecipitatum eloszlásában az, hogy a salvarsant a vena portaeba injiciálták. Ebben az esetben a salvarsannak először éppen egy hatalmas reticuloendothel szerven: a májon kell áthaladnia. Ebben az esetben a májcapillarisokban reticuloendothelialis sejtek mohón lekötik a salvarsan praecipitatumot, úgy hogy abból csak kevés juthat el a tüdőbe és azon túl. Véleményünk szerint *Jackson* és *Raap* kísérletében a salvarsan azért nem váltotta ki a portába eszközölt injectio esetén a heveny mérgezési tüneteket, mert a salvarsan praecipitatum túlnyomó része a máj reticuloendothel-jében halmozódott fel. Ennek a szükségszerűsége az adott körülmények között vizsgálataink által bebizonyítást nyert. A kísérletből kitűnik, hogy legalább is a kutyánál a salvarsanpraecipitatumnak a májban való felhalmozódása nem váltja ki a szokásos heveny shock-tüneteket.

*Jackson* és *Smith* és *Jackson* és *Raap* vizsgálatai számunkra igen becses adatok. Ezekben a kísérletekben bizonyítékokat tudunk felmutatni amellett, hogy a humoralis arsenobenzol-praecipitációnak egy nagyobb kísérleti állatnál: a kutyánál is ugyanolyan jelentősége van a heveny ártalmak pathogenesise szempontjából, mint egérnél vagy patkányoknál. Azok a heveny tünetek, amelyeket *Jackson és munkatársai* a kutyánál regisztráltak, nemcsak kutyánál, hanem egészen általánosan typicusak az intravenás salvarsan bevitel acut hatására. Széles kilátást nyitnak tehát abban az irányban, hogy *a heveny zavarokat arsenobenzolok intravenás adása esetén általában a mikroszkopos leletek alapján lehet megmagyarázni.*

#### IV. Az antianaphylaxiára emlékeztető tünetmények arsenobenzoloknál.

Feltűnő vonatkozások vannak mikroszkopos vizsgálataink eredményei és azon érdekes vizsgálatok adatai között, amelyek kimutatták, hogy arsenobenzolok alkalmazása esetében, bizonyos feltételek mellett, egy előre ment dosis a következő dosis mérgező erejét jelentékenyen csökkenteni képes. Ezt a védőhatást először *Danysz*<sup>22)</sup> (idézve *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*<sup>23)</sup> után) constataulta nyulaknál néhány kísérletben és praktikus alkalmazásra is ajánlatot tett. Azután bővebben *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*<sup>23)</sup> vizsgálatai adtak felvilágosítást a kérdésről. Az ő közleményük nyomán a klinikai praxisban is sikerrel próbálkoztak azzal, hogy előzetesen nyújtott kis dosissal a tolerantiát fokozzák.

*Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold* nagyszámú kísérletben, melyeket egereken végeztek, kimutatták, hogy bizonyos salvarsan praeparatumok, intravenásan befecskendezve a toxicus adag  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$ -ának megfelelő mennyiségben, az állatot megvédik a homolog, vagy bizonyos más derivatumok 24 órával később, intravenásan adott, abszolút halálos adagával szemben. Vizsgálataira kerültek: az ezüstsalvarsan, salvarsan alkalizálva, colloidalis salvarsanbasis (dialysis útján előállítva), neosalvarsan, „salvarsan-natrium“ és sulfoxylsalvarsan; továbbá kölcsönös védőhatások szempontjából megvizsgáltak még néhány más kolloidot és crystalloid vegyületet is.

Saját vizsgálataink szempontjából ezekben a kísérletekben azonnal szembe ötlenek azok a differentiák, melyek az egyes derivatumoknál a védőhatás tekintetében mutatkoztak. A leg-erősebb védőhatást a homolog, vagy más derivatumok halálos adagaival szemben, az ezüstsalvarsan fejtette ki; utána következtek a védőhatás ereje tekintetében a salvarsan és a colloidalis salvarsan basis; a neosalvarsan védőhatása már kevesebb volt, míg végül a salvarsannatrium s még inkább a sulfoxylsalvarsan csak jelentéktelen védőhatást gyakoroltak. Ugyanezen sorrend adódik ki a kísérletekből arra vonatkozólag, hogy egy bizonyos salvarsanderivatumnak abszolút halálos adagával szemben ugyanazon derivatumnak, vagy más derivatumoknak előrement kis adagai milyen mértékben képesek védelmet gyakorolni. Azaz

a sorrend a védhetőség szempontjából ugyanaz, mint a sorrend a védőerő szempontjából. Tehát pl. az erős védőhatású ezüstsalvarsannak halálos adagával szemben hatásos védelmet nyújt ezüstsalvarsannak, vagy salvarsannak előrement kis adaga; ellenben pl. sulfoxylsalvarsannak halálos adagával szemben sulfoxylsalvarsannak, sőt ezüstsalvarsannak, vagy salvarsannak előrement injectioja sem nyújt hatásos védelmet.

Ha ezeket az adatokat összevetjük a különböző salvarsan-derivatumoknak az egér vérében való különböző viselkedésére vonatkozó mikroszkopiai adatainkkal, feltűnő párhuzamosságot kell constataálnunk. Nevezetesen a védelem tüneténye olyan sorrendet mutat, mint amilyen sorrendet a humoralis praecipitatio szempontjából állítottunk fel a szövettani arsenobenzol képek alapján. Az ezüstsalvarsan, amelynél a védelem tüneténye a legkifejezettebb, kitűnik a humoralis praecipitatio intensitásával. A salvarsan valamivel kevésbé praecipitál. A neosalvarsan átmenetet képez a nem praecipitáló származékokhoz. *Párhuzamosan látjuk csökkenni a védelem erősségét* is. Azon praeparatum, amelynél a védelem bizonytalan, nevezetesen a sulfoxylsalvarsan, a vérben rendszerint nem képez praecipitatumot.

Kolloidalis salvarsan basist és salvarsannatriumot még nem volt alkalmunk vizsgálni, de minden okunk megvan feltételezni, hogy a parallelismus a védelem és a humoralis praecipitatum képződés foka között ezeknél a készítményeknél is áll. *Kolle*-ék kolloidalis salvarsan készítményének magas toxicitásából majdnem bizonyossággal következtethetjük, hogy ez a praeparatum az egér vérében erősen praecipitált. Másfelől éppen így majdnem bizonyos, hogy a salvarsannatrium, mint dinatriumsó és mint cukortartalmú készítmény, nem praecipitál olyan hevesen, vagy olyan mértékben a vérben, mint a salvarsan.

E párhuzamosságok láttára felmerül az a kérdés, hogy vajjon nem a salvarsanoknak a testben való praecipitatiojával függ-e össze a védelem tüneténye is?

Az a körülmény, hogy egyik derivatum pl. az ezüstsalvarsan mérgező hatásával szemben hatásosak az előrement védőadagok, míg más derivatumok pl. sulfoxylsalvarsan mérgező hatásával szemben majdnem hatástalanok, bizonyítja, hogy ezen derivatumok mérgező mechanizmusa között jelentékeny el-

térés kell, hogy legyen s a védelem tüneténye ezzel függ össze. *A mi vizsgálataink kimutatták, hogy a különböző-arsenobenzol származékok között a méreghatás és a méregtelenítés lehetőségének szempontjából, tényleg jelentékeny eltérések vannak, amelyek megnyilvánulnak a heveny shock hatás, az injectio sebessége és injiciált oldat concentratiojának befolyása tekintetében is és a humorális praecipitatio különbségére vezetendők vissza. Az említett két salvarsan derivatum ezen eltérések szempontjából éppen két extrem példa. Mindezek alapján eleve valószínűnek látszik, hogy a védelem tünetényénél is ugyanezen okból mutatkoznak az eltérések.*

Fel lehetne hozni azt az ellenvetést, hogy ezek a párhuzamosságok véletlenek és az okozati összefüggést misem bizonyítja. Erre a leghatározottabban nem-mel kell felelnünk és hivatkozunk arra, hogy a kutatásnak más területein végzett vizsgálatok arra az eredményre vezettek, hogy legkülönbözőbb finoman elosztott, vagy praecipitáló anyagok a vérkeringésbe juttatva védelmet gyakorolnak a homolog, vagy a többi ilyen anyag mérgező hatásával szemben, amely shock-okban nyilvánul meg. Ezen tények alapján bizonyos arsenobenzol derivatumoknál, miután vizsgálataink kimutatták, hogy azok a vérben praecipitatumot képeznek és ezáltal okoznak shock tüneteket, illetőleg shock halált, általános törvényszerűség értelmében egyenesen várható az, hogy védelmi tünetények itt is jelentkezzenek és mikor histológiai leleteinkből azt látjuk, hogy a védelmi tünetények éppen azoknál a derivatumoknál mutatkoznak legkifejezettebben, amelyek a leginkább praecipitálnak és bizonytalanok ott, ahol nincs praecipitatio a vérben: *jogunk varr nekünk a leghatározottabban kimondani, hogy a Kolle, Schlossberger és Leupold által észlelt védelmi tünetény a salvarsan derivatumok humorális praecipitatiojának a functioja és mint ilyen, analog azon védelmi tüneténnyel, amely nagyon sok más anyagnál észlelhető azonos physikai fellelételek mellett, azaz, ha durva dispersitasu suspensio állapotában jutnak be a circulatióba, vagy válnak ott ki.*

Ezzel az arsenobenzoloknál észlelt védelmi tünetény mi-volta felderítettett, annyiban, hogy azt egy egyetemes biológiai törvényszerűség körébe utaltuk, továbbá megmagyarázhatjuk a védőhatások fokozati különbségeit a különböző deriva-

rumoknál és a humoralis viselkedés ismerete alapján következtetést vonhatunk egy bizonyos készítmény viselkedésére a védőhatás szempontjából.

*Kolle* és munkatársainak még nem állottak rendelkezésére konkrét adatok salvarsanderivatumnak az egerek testében való viselkedésére vonatkozólag, amilyeneket a mi arsenobenzol képeink szolgáltatnak és a humoralis praecipitatio összefüggései a mérgezés és a méregtelenítés tüneteivel nem állhattak előttük világosan. Azt a kérdést, hogy tulajdonképpen mire kell visszavezetni a védelem tünetényét, nyíltan hagyják. A következtetésben addig jutnak, hogy bár a megállapított védőhatás emlékeztet a valódi antianaphylaxiára, ebben az esetben nincs szó a fehérje anaphylaxia értelmében vett immun-reactionról, hanem a tünetények oka valószínűleg physico-chemiai tényezőkben rejlik. Úgy gondolják, hogy talán kolloidalis folyamatokról van szó és megváltozott duzzadási és ennélfogva megváltozott resorptios feltételekről a vér és a nyirok-érrendszerben. Mi mikroszkopikus vizsgálataink alapján megpróbáltuk egy lépéssel tovább haladni ezeknek a kísérleti eredményeknek a magyarázásában, igyekezvén kimutatni, hogy *a védelem tüneténye a salvarsan derivatumok praecipitatiojával függ szorosan össze* — ami egy physico-chemiai folyamat, melyet végső elemzésben a vegyiszerkezet határoz meg — továbbá, hogy *a védelem szabályszerűségei a specialis praecipitatio viszonyokban nyernek magyarázatot* és ennélfogva ezeket a védelmi tünetényeket azokhoz a védelmi tünetényekhez kell sorolnunk, amelyek a vérbe juttatott anyagok bizonyos physikai állapota esetén, — amilyen állapotba a salvarsan derivatumok is juthatnak, még pedig akkor, ha a vérben praecipitálnak, — mindig jelentkezni szoktak éppen az idegen anyag physikai állapota következtében.

## V. Arsenobenzol-shock és anaphylaktoid shock.

Elérkezve vizsgálódásunknak ehez a pontjához, ha összefoglaljuk megállapításaink tanulságait, kielégítően megmagyarázhatjuk azoknak a hasonlóságoknak az okát, melyek az úgynevezett anaphylactoid shock tünetények és a salvarsan derivatumok heveny mérgező hatásai között fennállanak.



„*Anaphylactoid shock*“ kifejezéssel *Lumière*<sup>19)</sup> nyomán, aki újabb időben ezekkel a tünetekkel behatóan foglalkozott és az általános tapasztalati szabályoknak kifejezést adott, azon jelenségeket jelöljük meg, amelyek akkor jelentkeznek, ha bizonyos oldhatatlan, vagy nehezen oldódó anyagokat — a vegyi összetétel teljesen irrelevans — a suspensio állapotában gyors tempóban bejuttatunk valamely állat vérkeringésébe. Ilyenkor *Lumière*<sup>19)</sup>, <sup>21)</sup> jellemzése szerint — ezt mi is megerősíthetjük igen sok anyagra vonatkozó észleleteink alapján — azonnal a valódi anaphylaxiás shock-hoz hasonló zavarok jelentkeznek: pruritus, nyugtalanság, az arteriás nyomás brüsk süllyedése, erős visceralis vérbőség intra és subepithelialis és parenchymás vérzésekkel, dyspnoe, a mirigyek elválasztó működésének fokozódása, hányás, hasmenés, convulsiók, végre coma és halál. Ilyen anaphylactoid shock-ot idéznek elő pl. *Lumière*<sup>19)</sup> szerint barium sulfat, poroszkék, korom, calcium carbonat; finoman elosztott fémek suspensioi stb. Ezeknél a suspensioknál praeformált durva dispersiókról van szó, más anyagok először a vérben veszik fel a durva dispers állapotot flocculatio útján. Ilyen módon okoznak typicus anaphylactoid shock-ot saját vizsgálataink szerint a benzopurpurin, az azokék és más rokon szerkezetű, nagy moleculájú, kevés sulfonsav csoportot tartalmazó, organicus festék oldata.

Az anaphylactoid shock tünetények hasonlóságát az intravasculáris salvarsan befecskendezések után fellépő heveny zavarokhoz régebben és újabban igen sok szerző kiemelte (irodalom: *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*,<sup>23)</sup> *Schlossberger*<sup>24)</sup> 111. és 158. l.) és sokan ezen hasonlóság alapján minden további nélkül levonták a következtetést, hogy az okok is azonosak, ami persze nem fogadható el bizonyításnak.

*Az adaequat módszert az anaphylactoid shock és a salvarsan shock analogiájának bebizonyítására a mi mikrotechnikai arsenobenzol módszerünk adta meg.* Az előzőkben systematikus vizsgálatok alapján, melyeket ezzel a módszerrel végeztünk, kimutattuk, hogy a kísérleti állatoknál a heveny salvarsan shock-ért a befecskendezett oldat humoralis praecipitatioját kell felelőssé tenni. Ha a salvarsan biochemiai szempontból teljesen indifferens anyag volna is, akkor is épp úgy létrehozná ezeket a shock-okat, ha egyszer a vérben azonos módon visel-

kedne, mint azt szövettani készítményeink mutatják. A salvarsan praecipitatioja a vérben pillanatok alatt okozhat halálos shock-ot, s ez a shock a praecipitatum physikai hatása miatt jön létre: a momentán nem oldódó physikai tömeg intravascularis insultusa; később persze a szervekben leköttött arsenobenzol praecipitatum lassú peptisatioja során aztán localis szövetroncsoló hatás is létrejön. Azt, hogy a salvarsan shock typicus anaphylactoid shock és oka a salvarsan dispersitas csökkenése a vérben, nem pedig közvetlenül annak vegyi tulajdonságai, szépen demonstrálják modell kísérleteink benzopurpurinnal és rokon festékekkel.

Korábbi közleményben<sup>25)</sup> már rámutattunk arra, hogy bizonyos *disazofestékek* pl. benzopurpurin, vagy azokék messzeemenőleg hasonló viselkedést mutatnak a vérbe fecskendezve, mint a salvarsan derivatumok és az egész distributios kép szövettanilag hasonló, mint a salvarsanoknál. Így pl. benzopurpurin (Grübler) vagy azokék (Grübler)-el egészen hűen utánozhatjuk azokat a képeket, amelyeket dichlorhydratsalvarsan, alkilizált salvarsan, ezüstsalvarsan vagy neoezüstsalvarsan, szóval a humoralis praecipitatoria hajlamos arsenobenzolok injectioi után találunk a szövetekben. E festékek 0.5%-os oldatának intravenas injectioja után egereknél rengeteg apró festékembohust látunk a tüdőhajszálerekben, sokat az agy, szív s a többi nagy vérköri szerv hajszálereiben, a reticuloendothel parti sejtjei pedig festékszemcsékkel telnek meg. A kép minden morphologiai vonás tekintetében egyezik az arsenobenzol-képekkel. Kitént már most, hogy ezen festékoldatok intravenás befecskendezése esetén az egérnél *teljesen hasonló heveny shock tünetek*, majd halál következett be, mint a mondott salvarsan derivatumoknál s az acut halál kb. éppen akkora adagra következett be, amekkora adagnál a praecipitatum képződés a mikroszkopos vizsgálat szerint elérte azt a fokot, amelyet találunk a heveny shock-ot okozó salvarsan derivatumok acut halálos adagainak befecskendezése után. A tüdő és a többi szervek hajszálerei kb. ugyanolyan mértékben voltak eldugaszolva. Ellenben szerkezetileg közelálló, de sulfonsav csoportokban gazdagabb s ennél fogva a vérben jelentékeny mértékben nem praecipitáló festékekből pl. trypankékből, vagy trypanvörösből, ugyanakkora adagokra az anaphylactoid shock nem mutatkozott.

Hasonlóképpen viselkednek, amint tudjuk, a nem praecipitáló salvarsan derivatumok.

Úgy gondoljuk, hogy ezek a kísérletek e biochemiaileg meglehetősen közömbös savanyú festékekkel, jól demonstrálják a heveny salvarsan shock-ok physikai mechanizmusát és bizonyítják azt, hogy a distributionnak azonos szövettani képe esetén szükségszerűleg és függetlenül attól, hogy mi az az idegen anyag, ami a vérkeringésben ilyen módon viselkedik, shock kell, hogy fellépjen.

Kimutattuk azt, hogy azok a jellemző összefüggések is a humoralis praecipitation alapulnak, amelyek a salvarsan derivatumoknál az administratio módja és a shock tünetek és az acut kísérleti salvarsan halál fellépése között észleltettek, nevezetesen: az injectio sebességének és a concentrationnak a befolyása és ebben az értelemben magyarázhatók *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold* eredményei előrement salvarsan dosisok védőhatására vonatkozólag.

Leszegezhettük azt a további analogiát, hogy ezek a jelenségek megvannak a többi anaphylactoid reactiot okozó anyagnál is. Könnyű az injectio sebességének és a concentrationnak a befolyását demonstrálni tapasztalataink szerint a fenn említett festékeknél. *Lumière*<sup>19)</sup> az anaphylactoid shock általános törvényszerűségekként szegezi le azt, hogy mindenféle anyagnál, melyek alkalmatlan physikai állapotuknál fogva, a vérbe jutva shock-ot okozhatnak, a shock függ az injectio sebességétől. „Qu'on utilise un antigène ou un précipité floclulé quelconque (sulfate de baryte, silice, carbonate de chaux, résines, protéines insolubles, etc.) on ne déclenche pas de choc si l'injection pratiquée avec une très grande lenteur. Plus l'injection est rapide, plus le choc est violent, toutes les autres conditions des expériences restant identiques et, notamment, la quantité totale de produit déchainant demeurant la même“ (37. l.)

Számos régibb és újabb észlelet van az irodalomban arra vonatkozólag, hogy bizonyos anyagok, melyek anaphylactoid shock-ot okoznak, vagy az antigen a valódi fehérje anaphylaxia esetében, intravénás injectio esetén annál súlyosabb tüneteket okoznak, minél sebesebb az injectio, s annál enyhébbeket, minél nagyobb a hígítás. Ezeknél az anyagoknál,

részben biztosan olyan shock-ról van szó, melynek az oka a vérkeringésbe jutott praecipitatum, a vérkeringésbe jutott idegen anyag dispersiós-viszonyaiban rejlik; részben olyan anaphylactoid shock-okról, melyeknél valószínűségi bizonyítékok vannak amellett, hogy ugyanezen kiváltó ok szerepel, végül olyan shock-okról, melyeknél legalább is annyi kétségtelennek látszik, hogy a befecskendett anyag ugyanazon functionalis mechanizmus megmozgatása útján vált ki shock-ot, mint az előbbi anyagok. Ez utóbbi csoportba sorolható a valódi fehérje anaphylaxia és vannak vélemények (*P. Schmidt*,<sup>26)</sup>,<sup>27)</sup> *Dold*,<sup>28)</sup> *Lumière*<sup>19)</sup>,<sup>24)</sup>), melyek szerint a valódi anaphylaxiás shock és az anaphylactoid shock-ok között a kiváltó ok tekintetében is tökéletes analogia volna, mert az anaphylaxiás shock-ot is a vérben képződött praecipitatum váltja ki. A *Lumière* idézett soraiban említett typicus anaphylactoid agenseken kívül és az általunk említett organicus festékeken kívül az injectio sebességének, illetőleg a hígításnak a befolyása ki van mutatva még sok más shock-agensnél. „Die Wirksamkeit der anaphylaktischen Antigene bei der Reinjektion (*Friedberger* u. *Mita*), die primäre Toxizität der Normal- und Immunsera (*Friedberger* u. *Tassawa*), der Anaphylatoxine (*Friedberger*), der wässerigen Organextrakte (*Cesa Bianchi*), des Harnes (*Esch*) etc. hängen ferner bei intravenöser Injektion in gleicher Weise vom Tempo der Einspritzung ab und stehen zu demselben oder zum Dilutionsgrad in umgekehrter Proportion“ (*Doerr*,<sup>29)</sup> 1117. l.) — *Lumière* szerint a shock oka a normal serumok,<sup>30)</sup>,<sup>31)</sup> a szerv kivonatok<sup>32)</sup> és az „anaphylatoxinok“<sup>33)</sup>,<sup>34)</sup> injectioja esetén is intravascularis flocculatio és ennek physikai-mechanikai hatása volna.

Egy másik figyelemre méltó találkozási pont a salvarsan shock és az anaphylactoid shock között, amint arra már röviden utaltunk, a *védelmi tünetmények*, vagy *aspecificus resistentia-fokozódás tünetményében* áll. *Lumière*<sup>14)</sup>,<sup>34)</sup> szerint az előrement adagok védőhatásánál a véráramba jutott praecipitatumok által kiváltott shock-oknak egy általános és törvényszerű sajátosságával állunk szemben. Szerinte minden anyag, mely a vérbe jutva physikai állapotánál fogva shock-ot okoz, képes arra, hogy kellő mennyiségben és kellő időben a vérkeringésbe fecskendezve meggátoljon vagy enyhítsen egy utána következő shock-ot, mely-

nek előidézése ugyanazon, vagy más hasonló okok miatt shock-ot provocaló anyag intravascularis befecskendezése útján kíséreltetik meg. Ennek illusztrálására említi *Lumière* azt, hogy tengeri malacot vizsgálatai szerint baryum sulfat suspensio előzetes injectioja útján meglehet védeni ugyanezen suspensiónak különben halálos shock dosisával szemben; vagy pedig vizes szervkivonatok letális shock hatásával szemben; vagy sensibilisált állatot az antigen különben halálos adagával szemben és megfordítva: a szervkivonatok, vagy az antigen reinjectioja útján kiváltott shock gátolja egy későbbi baryt injectio shock hatását. *Lumière* hivatkozik azután *Melik-Megrabow*<sup>35)</sup> kísérleteire, akinek sikerült különben halálos anaphylaxiás shock-ot kínai tus előzetes injectiójával megakadályozni.

Nézetünk szerint az először *Danysz, Kolle, Schlossberger* és *Leupold* által az arsenobenzolok körében észlelt védelmi tünetményeknél ezeknek a tünetményeknek egy analogonjáról van szó; mert kimutattuk, hogy bizonyos arsenobenzolok a vérbe jutva praecipitatumot alkotnak, mely physikai structurájánál fogva shock-ot okoz: ennél fogva várható, hogy az általános törvényszerűség ebben az esetben is érvényesüljön és kimutattuk, hogy az elméleti föltevés ebben az esetben a tapasztalattal egyezik, mert a védőhatás valóban azoknál a derivatumoknál volt kifejezett, melyek a vérben erősen praecipitálnak és mérgező hatásukat az anaphylactoid shock hatás jellemzi, melyet a praecipitatum vált ki.

Felfogásunkkal jól összeegyeztethető *Kolle, Schlossberger* és *Leupold*<sup>23)</sup> azon adata, hogy arsenobenzolok mérgező adagjaival szemben crystalloid arsenicaliák, nevezetesen az aliphaticus sorozatba tartozó natrium kakodylicum semmi, a phenylarsinsav derivatumok közé tartozó arsacetin (acetarsanylsav) csak némi védőhatást fejtett ki. Ennek nyilván az az oka, hogy ezek az igen stabil szerkezetű crystalloidok, ellentétben a salvarsanokkal, a vérben nem praecipitálnak. Ugyanígy összevág felfogásunkkal *Kolle* és munkatársainak azon megállapítása, hogy előzetesen kis adagban adott collargol védelmet nyújt 24 órával később adott absolut halálos collargol adagok ellen, de ezenkívül azon salvarsan derivatumok absolut halálos adagaival szemben is, amelyikeknél a védelmi jelenségek egyáltalában kifejezettek és viszont ezeknek a salvarsan derivatumoknak elő-

zetes kis adagai 24 óra múlva kivédik egy toxicus collargol adag különben halált okozó hatását. Ezek az eredmények is arra mutatnak, hogy az arsenobenzolok körében is olyan *nem specificus* védőhatásról van szó, mint amilyen a humoralis praecipitatio miatt eleve supponálható.

Olyan nem specificus védelmi jelenségek, amelyenekre *Lumière*<sup>14)</sup>, <sup>34)</sup> hivatkozik, az anaphylaxia kutatás terén már rég ismeretesebbek voltak, de az még nem világos, hogy ezeknél a jelenségeknél mindig egészen általánosan egy, a vérben fellépő praecipitatum képződésre, flocculationra, egy durva dispersitású phasis physikai-mechanikai hatására kell-e visszavezetni a védőhatást és magát a shock-ot is vagy pedig más okok szerepelnek? Ezeket a védelmi jelenségeket *Friedberger* és munkatársai<sup>36)</sup> nyomán, mint *aspecificus resistentia tünetényeket* jelölik meg és jogosan megkülönböztetik a *specificus anti-anaphylaxiától*, amely a specificus anaphylaxias antitestnek a specificus antigennel való előzetes telítésén alapul. A nem specificus resistentiának első példáját anorganicus anyaggal *Wassermann* és *Keysser*<sup>37)</sup> mutatta ki, akik azt találták, hogy kaolin előrement injectioja antagonisticus hatást fejt ki anaphylaxiás shock-nál. Ebben az esetben világos, hogy a kaolin a vérbe jutva, mint oldhatatlan, durva dispers phasis, physikai alapon fejt ki védő- és shock-hatást és a *Lumière* által használt baryt suspensióval állítható analógiába. Ellenben az, hogy magának az anaphylaxiás shock-nak a mechanismusa is analog volna, azt ma még nem látjuk bebizonyítva, bár kétségtelen, hogy *Lumière* és mások, akik e mellett a felfogás mellett energikusan állást foglaltak, sok olyan érdekes kísérleti tapasztalatra tudnak hivatkozni, amelyek határozottan emellett szólnak. Ugyanez áll a normal serumok és szervkivonatok mérgező hatására intravascularis injectio esetén — általában ezidőszert nincsen elismerve az, hogy ezeket a shock hatásokat az intravascularis flocculatio physikai-mechanikai hatása okozná, amint azt *Lumière* állítja. Mindazonáltal bizonyos, hogy ezek a különféle shock-ok, beleértve a valódi anaphylaxiás shock-ot is, valamilyen közeli vonatkozásban állanak azokkal az anaphylactoid shock-okkal, amelyeket kétségtelenül valamely nem oldódó, durva dispers phasisnak, praecipitatumnak, vagy flocculus tömegnek a vérkeringésbe való betódulása okoz. Ugyanis kísérleti

tény, hogy ezek a shock-ok kölcsönösen védőhatást gyakorolnak egymásra. Így kaolin (*Wassermann* és *Keysser*<sup>37</sup>), szén suspensio (*Melik-Megrabow*<sup>35</sup>), barytsuspensio (*Lumière*<sup>14</sup>), bizonyos védelmet gyakorol az anaphylaxiás shock-kal szemben, baryt suspensio szervkivonatok által okozott shock ellen (*Lumière* és *Couturier*<sup>32</sup>), toxicus normal serumok nem homolog anaphylaxiás shock ellen (*Pfeiffer* és *Mita*,<sup>38</sup> *Calvary*,<sup>39</sup> *Bessau*<sup>40</sup>), az anaphylaxias shock és a szervkivonatok által okozott shock védőhatást gyakorol baryt shock-kal szemben (*Lumière*,<sup>14</sup>),<sup>32</sup>) szervkivonatok által okozott shock-ok szervkivonatok által okozott shock-ok ellen (*Cesa Bianchi*,<sup>41</sup> *Briot*,<sup>42</sup> *Champy* és *Gley*,<sup>43</sup> *Lumière* és *Couturier*<sup>32</sup>), etc., etc. Figyelemre méltónak tartjuk azt, hogy ezek a nem specifikus resistentia jelenségek részben éppen azon anyagoknál vannak fellelve, amelyekről az is ismeretes, hogy shock hatásuk függ az injectio sebességétől és a concentratitól, ami kétségtelenül intravascularis praecipitatum képződés és flocculatio mellett szól.

E kísérleti tények alapján tehát, ha a salvarsan derivatumoknál kimutatott védelmi jelenségekre az anaphylaxia területén keresünk megfelelő hasonlatot, úgy azokat az aspecificus resistentia tünetényeivel kell párhuzamba állítani.

Az anaphylactoid shock a különböző arsenobenzol derivatumoknál különböző mértékben szerepel, esetleg teljesen dominálhatja is a mérgező hatást. Függetlenül attól, hogy a vérben miképpen viselkedik, minden arsenobenzol készítmény mérgező. Olyan praeparatumoknál, amelyek a vérkeringésben nem praecipitálnak, mint pl. a sulfoxylsalvarsan, az eparseno, vagy az arsalyt, pusztán ez a *minden arsenobenzolnál* közös, lehetne mondani *biochemiai toxicitás* határozza meg a mérgezés lefolyását. Más derivatumoknál azon toxicus tényezők kivül, amit maga a mérgező anyag jelent, még ráadásul egy külön toxicus tényező is szerepel, nevezetesen, az a kedvezőtlen physikai állapot, amelyet a mérgező anyag a vérben felvesz. Ezeknél a derivatumoknál ez a kedvezőtlen physikai állapot: a dispersitas csökkenés és kicsapódás a vérben, ami a bekebelezés kapcsán zavarokat, sőt esetleg halálos shock-ot is okoz, egy plust jelent a toxicitás szempontjából, amely hozzáadódik a physikai állapottól független biochemiai mérgező hatáshoz és a tolerantiát leszállítja. Oly-

kor az anaphylactoid hatás teljesen dominálja az egész toxicitást. *Ezek a viszonyok véleményünk szerint kifejezésre jutnak a különböző derivatumoknak egereken meghatározott dosis tolerata maxima értékeiben is. Azoknál a derivatumoknál, amelyek a vérkeringésben erősen praecipitalnak, a dosis tolerata kivétel nélkül viszonylag kicsi; viszont azon derivatumok között, amelyek nem praecipitálnak, feltűnően magas dosis tolerata értékeket találunk.* Ennél a kis állatnál a legerősebb praecipitaló salvarsandichlorhydratból egy mgr.-nál nagyobb adagot nem igen sikerül intravenásan beadni, mert ahhoz, hogy a vérkeringésben keletkező praecipitatum ne okozzon katasztrófális shock-ot, olyan mértékben kellene hígítani a salvarsan oldatot, amekkora folyadékmennyiséget egy adagban a vérbe befecskendezni nem lehet. Ha ezt az anyagot finomabb dispersióra lehetne kényszeríteni a vérben, abból bizonyára sokkal többet lehetne beadni az állatnak. Domináló szerepet játszik még az anaphylactoid hatás az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál is, és a tolerabilis adag itt is kicsi. Eddig nem lehetett megmagyarázni azt, ha eltekintünk a pusztá speculatiótól, hogy *miért tűrhető a Kolle által előállított neoezüstsalvarsan sokkal jobban, mint az ezüstsalvarsan.* Vizsgálataink szerint ennek főképpen az az oka és szövettanilag kimutatható alapja, hogy *a neoezüstsalvarsan sokkal kevésbé hajlamos humoralis kicsapódásra, mint az ezüstsalvarsan és pl. egérnél csak  $\frac{1}{150}$  gr. neoezüstsalvarsan befecskendezése után találtunk megközelítőleg olyan mérvű arsenobenzol-praecipitátót a testben, mint lehetett találni  $\frac{1}{300}$  gr. ezüstsalvarsan befecskendezése után.* Az előbbi derivatum dosis tolerataja egérnél *kolle* szerint  $\frac{1}{175}$  gr. pro 20 gr. testsúly, az utóbbi derivatumé  $\frac{1}{300}$  gr. pro 20 gr. testsúly. Másfelől a csupán nyomokban praecipitaló sulfotreparsenan dosis toleratája  $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{140}$  gr. között van (pro 20 gr. testsúly), a sulfoxylsalvarsan pedig ezidő szerint talán a legjobban tűrt salvarsankészítmény (a sulfoxylsalvarsan 1495 dosis tolerataja *Kolle* szerint  $\frac{1}{100}$  gr. pro 20 gr. egér). Nyilvánvalóan *nem lehetne ezekből a derivatumokból ekkora adagot befecskendezni az egér venájába, ha azok a vérben praecipitátumot képeznének.*

Ez a két momentum a salvarsan derivatumok toxicitásában, melyeknek szerepét megkíséreltük sistematicus vizsgálatok alapján körvonalozni, kétségtelenül megfelel azoknak a mo-



mentumoknak, amelyeket *Oliver* és *Yamada*, sőt már *Fleig* is próbált elkülöníteni a salvarsan-toxicitásban. *Saját vizsgálatainkból a salvarsan toxicitásnak ez a kettőssége és a két toxicus momentum sajátos szerepe teljes jelentőségében és világosan kibontakozott a salvarsan-toxicitás problemájának egész mezején és már abban a helyzetben voltunk, hogy körvonalazhattuk e tényezők szerepét az arsenobenzol különböző derivatumainak specialis mérgező hatásában.* Mindazonáltal, bár a physikai-mechanikai anaphylactoid-hatás és az ettől független mérgező arsenobenzol-hatás, vagy biochemiai toxicitás theoreticusan és kísérletileg is jól elkülöníthetők, *ezt a két tényezőt élesen elválasztani egymástól mégsem szabad, mert a két tényező egymástól nem független.* Pl., hogy csak a legfontosabb vonatkozást emeljük ki, ha egy praeparatum a vérben praecipitál és ennélfogva heveny anaphylactoid tüneteket vált ki, amint az az általunk bebizonyított összefüggésekből önként következik, egy-szersmint szükségszerűleg a reticuloendothel sejtekben is halmozódni fog, ami belső depot-k képződésére és az arsenobenzol retentiojára vezet és ez a subacut toxicus jelenségekkel, a salvarsan cumulatiojával, illetve kiválasztásával világos kapcsolatban áll. A humoralis praecipitatum, amely a heveny shock tüneteket kiváltotta, órák vagy napok múlva azokon a helyeken, ahol elhelyezkedik a szervekben, localis degenerativ szöveti elváltozásokat hozhat létre, amint azt histologiailag belehet bizonyítani. Egérnél az embolusok a hajszálerekben csak lassan, napok lefolyása alatt liquidálódnak és ezalatt az idő alatt marandó jelentékeny keringési akadályt tartanak fenn.

\*

Az arsenobenzol vegyületek toxicológiájában az a gondolat, hogy a keringő vérben csapadék képződik, amely vérkeringési zavart okoz, tulajdonképpen a savanyú salvarsan oldat viselkedésének a megfigyelése révén merült fel. Savanyú salvarsan oldat vérplasmával, vagy vérsavóval összekeverve, azonnal erős durva eloszlású csapadékot képez s ennélfogva természet-szerűleg már a legelső vizsgálók (*Joseph*,<sup>44</sup>) *Stühmer*<sup>45</sup>) és mások), akik a salvarsan toxicitásával és a szervezetben való viselkedésével foglalkoztak, ezzel a ténnyel hozták kapcsolatba a savanyú salvarsan oldat befecskendése után a kísérleti állatoknál fellépett tüdőemboliára emlékeztető tüneteket. Különösen

*Pomaret* és *Kritschewsky* neveit kell említenünk, mint akik ezeknek a humoralis jelenségeknek az általánosabb jelentőségét észrevették, midőn arsenobenzoloknak serummal való összekeverésekor észlelhető praecipitatio tünetényekből kiindulva, ezen az alapon az arsenobenzol-derivatumok jellegzetes mérgező hatásainak egy általánosabb teoriáját igyekeztek megalkotni.

A theoreticus nézetek ebben az irányban való kiépítésének azonban, mindeddig elháríthatatlan akadálya volt az, hogy meg kellett elégedni ezeknek a humoralis folyamatoknak a pusztá elképzelésével, mert nem volt olyan módszer, amelynek segítségével azokat a szervezet belsejében tanulmányozni lehetett volna. Azt, hogy ezek a humoralis folyamatok, amelyeket különben az egyes szerzők egészen különbözőképpen definiálnak,\*) az arsenobenzolok toxicitásában, különösen a shock hatásokban szerepet játszanak, az észleletek két sorával igyekeznek bizonyítani. Egyfelől hivatkoznak arra, hogy ha arsenobenzol oldatok vérplasmával, vagy serummal érintkeznek, egy zavarodási gyűrűt lehet észlelni; másfelől arra, hogy azok a tünetek, amelyek arsenobenzoloknak a vérbe való befecskendése után észlelhetők, nagymértékben hasonlítanak azokhoz a tünetekhez, amelyek akkor mutatkoznak, ha a vérbe különböző kolloidokat, praecipitatumokat, vagy „kolloidoclasticus“ agenseket fecskendeznek.

Ezek a tények valóban nagyon valószínűvé tették azt, hogy a toxikus hatásban egy humoralis praecipitatio szerepel, de a kérdés tulajdonképpen kidolgozására csak akkor kerülhetett sor, midőn microtechnikai arsenobenzol reakciókkal sikerült ezen eddig csak supponált folyamatokat szervezet belsejében exact vizsgáló módszer számára hozzáférhetővé tenni, a befecskendezett arsenobenzol átalakulásait a szervezetben láthatóvá tenni és qualitative és quantitative meghatározni. Mindaddig, amíg nem volt meg ez az adaequat és közvetlen vizsgáló módszer, nem lehetett egy részletekbe hatoló képet rajzolni az arsenobenzol derivatumok humoralis reactioninak jelentőségéről az

\*) *Pomaret*<sup>21)</sup> szerint egy „arsenophenol-protein complex“ kiválásáról, az arsenobenzol phenol csoportjainak a vérfehérjékre gyakorolt kicsapó hatásáról van szó; *Kritschewsky*<sup>6—10)</sup> szerint a vérkolloidok dispersitás csökkenéséről a salvarsan „physico-chemiai“ aktivitása következtében; *Widal* és követői szerint egy „kolloidoclasticus“ hatásról stb., stb.

állatkísérletben és az emberi therapiában, mert exact adatok arra vonatkozólag, ami a szervezetben történik, hiányoztak.

Nem mulaszthatjuk el megemlíteni hasonlatképen azt, hogy ma az anaphylaxia-kutatók többsége a cellularis shock theoria alapján áll, holott az anaphylaxiánál is megvannak azok a tünetmenyek, amelyekre *Pomaret*, *Kritschewsky* és a többiek hivatkoztak. Tudott dolog, hogy a sensibilisált állat seruma az antigennel összehozva praecipitatumot képez (praecipitin reactio). Aztán az anaphylaxias shock is annyira hasonlít azon tünetcomplexumhoz, amelyet különböző suspensióknak, praecipitáló anyagoknak a vérkeringésbe fecskendése után lehet észlelni, hogy éppen ezért e tünetcomplexumot anaphylactoid shock-nak is nevezik. Noha beigazolást nyert még az is (v. ö. *Doerr*<sup>46</sup>) referatúmát), hogy mindmegannyi anaphylactogen egyszersmint praecipitinogen, mindmegannyi anaphylaxiás antitest egyszersmint praecipitin is; sőt továbbmenőleg különösen *Coca* és *Kosakai*<sup>47</sup>) vizsgálatai azt is mutatták, hogy nemcsak a reactio-componentensek identicusak az anaphylaxiánál és a praecipitatio-nál, hanem a reactio esemény is, tehát az anaphylaxias shock sem más, mint egy praecipitatio — mégis mindezek tekintetbe vétele után pl. *Doerr* leszögezte, hogy egy humoralis, a vérben létrejövő antigen antitest reactionak, mint az anaphylaxias shock okának a kétségbe vonhatatlan kimutatása nem sikerült és a leghatározottabban a cellularis theoria mellett foglalt állást.

Mi sem mutatja jobban, mint éppen ez a hasonlat azt, hogy milyen nehéz lett volna az eddigi alapokra az arsenobenzolok acut toxicitásának egy olyan humoralis theoriáját felépíteni, amely számíthatott volna elfogadásra.

## **VI. A heveny „melléktünetek“ és halálesetek arsenobenzol-készítmények visszeres bevitelével kapcsolatosan.**

Vizsgálataink eredményei arra a feltevésre indítanak, hogy embernél azok a typicus jelenségek, melyek röviddel salvarsan derivatumok intravenás befecskendése után, vagy már az injectio tartama alatt jelentkeznek, analog okból keletkeznek, mint állatoknál az ugyanezen időben fellépő tünetcomplexum, amely az anaphylactoid shock typicus esete.

## 1. Az angioneurotikus tünetcsoport. Savanyú salvarsan-oldatok visszeres befecskendésével kapcsolatos halálesetek.

Embernél az injectio tartama alatt, vagy röviddel utána, mint typicus tünetcsoport, az úgynevezett *angioneuroticus symptoma complexum* szokott némelykor fellépni, amely *Milian*<sup>48)</sup> nyomán, mivel emlékeztet azon tünetekre, amelyek amyl-nitritnek belélegzése után mutatkoznak, *nitritoid crisisnek* (*crise nitritoide*) is neveztetik. E jelenségeket a tárgyalás folyamán ismertnek tételezzük fel és megelégszünk azzal, hogy *Pinkus*<sup>49)</sup> és *Milian*<sup>48)</sup> kitűnő leírásaira utaljunk. Egyes leírók szerint az angioneuroticus symptoma csoport kizárólag csak intravascularis administratio esetén fordulhat elő — bár ez nem egészen áll (*Milian*,<sup>50)</sup> *Petges*<sup>51)</sup> és mások) annyit fenn lehet tartani, hogy ez a tünetcsoport az intravasculáris adagolásnak a typicus velejárója. *Feladatunkul főképpen ennek a tünetcsoportnak a megvilágítását az arsenobenzol mikroszkopia szempontjából tűzzük ki, de a tárgyalás körébe bevonjuk ezenkívül az adatok egy csoportját is, amelyek salvarsandichlorhydratnak intravenas injectioja, illetőleg infusioja után rövid idővel létrejött halálesetekről számolnak be és specialis helyet foglalnak el a peracut salvarsan halálesetek között.* Ezekben az esetekben ugyanis dominálónan jelentkeztek a klinikai képben az *embolia* tünetei.

Állatkísérletekben a salvarsan shock tanulmányozására absolut shock okozó dosisokat veszünk igénybe, ellenben az emberi terapiában természetesen nem alkalmaztatnak absolut toxicus adagok, precízebben szólva: absolut toxicus injectiok (t. i. therapiasan alkalmazott dosis is lehet bizonyos derivatumoknál absolut toxicus hatású, ha pl. túlságos kevés vízben oldatik fel). Az, hogy a salvarsan therapia folyamán mégis előfordulnak heveny reactiok, általános nézet szerint, individualis tényezőkön alapul. Embernél tehát e heveny jelenségek megmagyarázásánál sokkal inkább tekintetbe kell vennünk az egyedek különböző reactio képességét, mint a kísérleti salvarsan shock-nál. Ezenkívül embernél az angioneuroticus tünetcsoport többnyire nem az első, hanem a második, vagy az azután következő injectiokkal kapcsolatban lép fel. (E statisztikai adatnál azonban azt sem lehet egészen elfelejteni, hogy a salvarsan kúrát legtöbbször kis adagokkal kezdik -el.) Mindazonáltal *Mi-*

*lian*<sup>48)</sup> is, aki talán a legbehatóbban foglalkozott a *nitritoid crisis*szel, élesen leszegezte azt, hogy a *crisis fellépése és erőssége közvetlenül függ az arsenobenzol, illetőleg az alkalmazott oldat kvalitásától*. Ezuttal nem arra gondolunk, hogy bizonyos *hibás* salvarsan seriák, melyek forgalomba kerültek, kivételesen hajlamosak voltak arra, hogy nitritoid crisiszt okozzanak (lásd *Zieler*<sup>52)</sup> 119. l.). Számunkra *Miliannak* azok az adatai rendkívül becsesek, amelyekből kitűnik, hogy az egyes derivatumok különböző mértékben és gyakorisággal okoznak nitritoid crisiszt s az egyszersmint függ az oldat concentratiojától és az injectio tempójától is. *Milian* közleményein kívül, sajnos, nem találunk olyan közlést, melyben különböző praeparatumokkal ugyanaz a megfigyelő mindezen szempontok figyelemmel kísérésével tett volna összehasonlításokat a nitritoid crisis gyakorisága szempontjából. Különböző szerzők adataiból kockázatosabb dolog statisztikát csinálni, mert a feltételek azonosságának a criteriuma hiányzik. Csak olyan statisztikai factumokat lehet értékesíteni, amelyek sok szerző egybehangzó adatából szembeötlően kibontakoznak. Így kétségtelenül megállapítható az irodalomból, hogy az ezüstsalvarsan (Höchst) relative hajlamos arra, hogy angioneuroticus tüneteket váltson ki, míg a neoezüstsalvarsannak ez a sajátsága már nincsen meg.

*Feladatunk precízen kifejezve az lesz, hogy kimutassuk, miképpen függenek össze a heveny zavarok a salvarsan praeparatumok, illetőleg az alkalmazott oldatok kvalitásával?*

## **2. Párhuzamosság állatkísérleteink eredményei és az emberre vonatkozó tapasztalatok között a heveny zavarok fellépése tekintetében.**

Utóbbi időben ismételtén kiemelték különösen *Kolle*, *Schlossberger* és *Laupold*<sup>23)</sup> a salvarsan injectio kapcsán embernél fellépő heveny tünetcsoport „*anaphylactoid*” characterét symptomatologiai szempontból (régibb irodalmat lásd ugyanitt). Az ezüstsalvarsannak a therapiába való bevezetése idején bőséges alkalom nyílt angioneuroticus tünetcsoportok észlelésére (lásd különösen *Galewsky*,<sup>53)</sup> *H. Müller*,<sup>54)</sup> *Fabry*,<sup>55)</sup> *Pinkus*<sup>49)</sup> és mások) és ezzel kapcsolatosan is constataták, hogy az angioneuroticus tünetcsoport „anaphylaxiához hasonló jelensé-

gek“, „die in dem extremen, wenn auch selteneren Fällen, eine grosse Ähnlichkeit mit einem anaphylaktischen Shock aufweisen“. (*Kolle, Schlossberger és Leupold*<sup>23</sup>).

Ezen kifejezett tüneti hasonlóságok alapján fellehetne tételezni, hogy a salvarsan derivatumok embernél ezeket a heveny jelenségeket ugyanolyan módon váltják ki, mint az anaphylactoid salvarsan shock-ot egér kísérleteinkben és egyes egyének különleges hajlamossága ezekre az angioneuroticus zavarokra azt jelentené tulajdonképpen, hogy az illető egyéneknek nagyobb a készsége arra, hogy a vérkeringésbe gyors tempóban betóduló salvarsan praecipitatumra egy anaphylactoid shock értelmében reagáljanak. Lássuk most, hogy ezt a hypothesisünket mivel tudnánk támogatni?

Mindenek előtt tisztába kell lennünk azokkal a nehézségekkel, amelyek az embert illetőleg a humoralis arsenobenzol praecipitatio jelentőségének a kimutatása elé tornyosulnak.

A humoralis dispersitas csökkenés szerepét embernél a heveny zavarok kiváltásában kínálkozó lehetőség volna statisztikailag igazolni. Láttuk az egérkísérletekből, hogy a különböző salvarsan derivatumok, illetőleg salvarsan oldatok mérgező hatásában különböző mértékben szerepel heveny anaphylactoid shock-hatás, mivel az egyes derivatumoknak különböző a készsége arra, hogy a vérkeringésben dispersitas csökkenést szenvedjenek. Meg kellene tehát vizsgálni azt, hogy a klinikai adathalmazban tűnnek-e fel hasonló értelemben különbségek az egyes derivatumok, illetőleg különbözőképpen készült oldatok között a heveny angioneuroticus zavarok gyakorisága, vagy súlyossága szempontjából? Ha feltűnő egyezés tűnne fel az adatok két sora között, úgy ezt igen jól lehetne értékesíteni annak az igazolására, hogy a kiváltó ok embernél is a humoralis salvarsan praecipitatio. Különös figyelmet kellene fordítani arra, hogy mutatkoznak-e feltűnőbb különbségek a salvarsan különbözőképpen készült oldatainak (savanyú, alkalizált, cukrozott oldatok) hatása között, mert ilyen különbségek vizsgálataink szerint a különböző humoralis viselkedésre vezetendők vissza.

Az igazolásnak ez az útja azonban könnyen érthető módon nagyon megvan nehezítve, mert amint azt kissé szabados kifejezéssel élve mondhatjuk: a praxis minden erejével azon dolgozott, hogy a bizonyításunkhoz szükséges statisztikát el-

rontsa. Ugyanis, ha egy új praeparatum vezettetik be a therapias praxisba, mindjárt megindul a kísérletezés abban az irányban, hogy miképpen lehetne az illető készítményt minél simábban alkalmazni és kifejlődik egy specialis technika: adagolási szabályok és műfogások, amelynek a betartásával a kellemetlen melléktüneteket lehetőség szerint el lehet kerülni. A gyakorlatban csakhamar kiterjedten élni is szoktak ezekkel a technicismusokkal és így a statisztikákból a különböző derivatumok specialis sajátosságai nem fognak világosan kitűnni, az összehasonlítás bizonytalanra lesz.

Mégis talán sikerülni fog nekünk annak a kimutatása, hogy a statisztikai adatok, amennyiben azokat értéksíteni lehet, határozottan feltevésünk helyessége mellett szólnak.

Am a kérdésnek egy még sokkal jobb kulcsát adják kezünkbe szerencsére éppen azok az adagolási elvek, technikai szabályok és műfogások, amelyek avégett dolgoztattak ki pusztán empirikus tapasztalatok alapján, hogy a heveny melléktünetek gyakoriságát és súlyosságát csökkentsék s amelyek tételünk statisztikai igazolásának lehetőségét annyira korlátozzák. Világos ugyanis, hogy ezekben a technikai szabályokban és műfogásokban vissza kell, hogy tükröződjenek bizonyos törvényszerűségei a heveny ártalmaknak, melyeket embernél intravenás salvarsan bevitel után tapasztalunk. Háttha talán éppen ugyanazok ezek a törvényszerűségek, mint az állatnál salvarsan derivatumok intravascularis injectioja által kiváltható shock törvényszerűségei, amelyekről kísérletileg bebizonyítottuk, hogy a salvarsanok humoralis dispersitas csökkenésével függenek össze?! Ebben az esetben jogunk volna levonni azt a következtetést, hogy *embernél is a typicus heveny jelenségek a brüsk humoralis dispersitas csökkenéssel függenek össze*. Valóban úgy látjuk, hogy abban, ahogyan a praxis ezeket a technikai szabályokat és műfogásokat gyakorolja, egy világos rendszer van, csak hogy ezt a rendszert nem lehetett világosan felismerni. Most, hogy arsenobenzol módszerünkkel állatkísérletekben végig vizsgáltuk a therapiában leghasználatosabb salvarsanokat és az eredmények előttünk állanak, talán sikerülni fog nekünk demonstrálni azt, hogy az emberi alkalmazásnál is megnyilvánulnak ugyanazok a különbségek, amelyeket a különböző salvarsan derivatumok és oldatoknak a viselkedésében

állatkísérletekben kimutattunk és ugyanazok a törvényszerűségek mutatkoznak, amelyek egyszersmint az állatkísérletekben kiváltható praecipitatio shock-ot is jellemzik.

Egérkísérleteinkben megállapítottuk, hogy a salvarsan-dichlorhydrat extrem viselkedést mutat a humoralis állapotváltozás szempontjából. Qualitativ különbség nincsen szemben a többi praecipitáló salvarsan derivatummal, mert ezek is gazdagon képeznek arsenobenzol embolusokat az érrendszerben és egyidejűleg erősen halmozódnak a reticuloendothelben; de nagy gradualis különbség van, ugyanis a dichlorhydrat rendkívül gazdagon és viszonylag durva praecipitatumot képez, sokkal hajlamosabb a humoralis praecipitatio-ra, mint pl. az alkalicizált oldat. Megfelelőleg ennek a viselkedésnek anaphylactoid shock-hatása is rendkívül erős.

Kérdés, hogy klinikai tapasztalatok szerint megállapítható-e az, hogy a savanyú salvarsan oldat extrem viselkedést mutat emberen való intravenás alkalmazásnál is? Valóban úgy áll a dolog, hogy a savanyú salvarsan oldat, különösen, ha concentráltabb alakban alkalmazták, rendkívül súlyos, gyakran halálos acut jelenségeket váltott ki és éppen ez az oka annak, hogy a salvarsant ilyen formában ma már nem alkalmazzák. Azok a jelentések, amelyek ilyen eseteknek a lefolyásáról számolnak be, viharos peracut tünetcsoportnak olyan klinikai képét írják le, amely kép teljesen egyezik azzal, amilyent a szövettani arsenobenzol képeink alapján eleve várhatunk. Igen jellemző pl. az, amelyről *Willige*<sup>56)</sup> számolt be: a patientsnek 0.4 gr. salvarsant 20 cm<sup>3</sup> konyhasó oldatban injiciált, 10' múlva a tünetek kitörték, 3½ óra múlva bekövetkezett a halál; a *Fränkel* és *Grouven*<sup>57)</sup> által leírt esetben 0.4 gr. salvarsannak 15 cm<sup>3</sup> physiologiás konyhasóoldatban való injectioja után 15 perccel jelentkeztek a tünetek; 3½ óra múlva halál. De még hígabb savanyú salvarsan oldatok után is következett be acut halál pl. *Quyrat*<sup>58)</sup> esetében (idézve *Kritschewsky* nyomán): 0.6 gr. salvarsannak 250 cm<sup>3</sup> physiologiás konyhasó oldatban való injectioja után 35' múlva meghalt a patients. Számos idevágó esetet gyűjtött össze *Jaffe*,<sup>59)</sup> lásd még *Mestschewsky*-t,<sup>60)</sup> aki egy orosz salvarsan készítmény (arsol) nem alkalicizált, concentrált oldatának injectioja után (0.25 gr. arsol 5 cm<sup>3</sup> vízben) észlelt két igen súlyos, de nem halálos esetet. A legtöbb leírója az



ilyen eseteknek megégyezik abban, hogy a klinikai kép egy, a tüdőben létrejött, kiterjedt thrombosisnak, vagy emboliának felel meg; sőt *Hanser*<sup>61)</sup> már utalt arra kórszövettani vizsgálat alapján, hogy emellett az agyban is jöhetnek létre embolusok és saját vizsgálatainkból kétségen kívül kitűnik, hogy valóban helyesen következtetett. *Jaffe* ezen esetek tanulságait szintén abban foglalta össze, hogy savanyú salvarsan oldatok injectioja után a praeparatum kicsapódása következtében a tüdőerekben „thrombosisok” keletkeznek. Figyelemre méltó *Mestschewsky-nek*<sup>60)</sup> az a megjegyzése, hogy a tünetek hasonlóak azokhoz, amelyek oldhatatlan Hg.-praeparatumoknak a véráramba fecskendezése után kerültek észlelésre. Az észlelők egy része tapasztalatai alapján óva intett concentrált savanyú salvarsan oldatok intravenás alkalmazásától és pl. *Mestschewsky*<sup>60)</sup> szerint ahhoz, hogy ezek a súlyos jelenségek ne jöjjenek létre, szükséges a dichlorhydratnak 0.1 gr.-jára legalább 100—125 cm<sup>3</sup> vizet venni.

Első pillanatra is teljesen világos, hogy itt embernél teljesen ugyanazon viszonyokkal állunk szemben, mint amilyeneket az egérnél szövettani arsenobenzol-módszerünkkel demonstráltunk. Ezek az acut halálesetek savanyú salvarsan oldatok intravenás injectioja után teljesen megfelelnek annak az acut halálnak, amelyet a kísérleti állatoknál ezzel a praeparatummal ki lehet váltani és a pathogen ok mindkét esetben közös és nem más, mint a *salvarsandichlorhydrat rapid kicsapódása a vérben*. Az állatkísérletek szerint is éppen a dichlorhydrat az, amely extrem mértékben hajlamos arra, hogy heveny halált okozzon humoralis praecipitatio útján. Azt, hogy a concentráltabb oldatok miért veszedelmesebbek, szövettanilag tudtuk demonstrálni.

*Concentrált savanyú salvarsan oldatok intravenás alkalmazása esetét tekintve, kísérleti szövettani vizsgálataink teljes összhangban vannak a klinikai észleletekkel, és készítményeink ad oculos demonstrálják egyszersmint az emberi acut halálesetek okait is.* Am ezeknek az eseteknek nem csupán izolált jelentősége van, mint eddig látszott. A salvarsandichlorhydrat viselkedése az élőszervezetben csak gradualis tekintetben különbözik más, manapság a salvarsan therapiában kiterjedten alkalmazott praeparatumok viselkedésétől. Szövettani vizsgálataink ezt kétségtelenül bebizonyították. Ennek megfelelőleg

ezek a praecipitatióra kevésbé hajlamos derivatumok aequivalens concentratiojú oldatban általában könnyebb lefolyású muló zavarokat: angioneuroticus symptomákat okoznak. Nézetünk szerint a statisztika megmutatja, hogy ezeket a könnyebb zavarokat csak úgy a humoralis praecipitatio váltja ki, mint az emboliás tüneteket a dichlorhydratnál.

Fontos adatokat találunk *Milian*-nál. Szerinte a salvarsan savanyú oldatban majdnem mindig (80%-ban) congestiv nitritoid crisist okoz; alkalizált salvarsan ezzel szemben csak mintegy 10%-ban, de elégtelen alkalizálás esetén emelkedik a százalékszám. Szerinte célszerű alkali felesleggel készíteni az oldatot. Neosalvarsan mintegy 5%-ban váltott ki crisist, levegőn állott oxydált neosalvarsan oldatok gyakrabban okoztak crisist. E rendkívül érdekes statisztikát, mely e tünetmények egyik legjobb ismerőjétől származik, még a következő adatokkal kell kiegészítenünk. Általánosan ismeretes az, hogy az ezüstsalvarsan (*Höchst*) rendkívül hajlamos arra, hogy angioneuroticus crisist okozzon, s amint *Pinkus*<sup>49)</sup> megjegyzi, ha az óvatossági rendszabályokat nem tartják be, „majdnem bizonyosan“ fellép az injectio kapcsán az angioneuroticus tünetcsoport. Éppen ezért részesült tudvalevőleg kedvező fogadtatásban a *Kolle*-féle neo-ezüstsalvarsan (*Höchst*), amely sokkal kevésbé hajlamos arra, hogy crisist okozzon. Ezekből az adatokból kitűnik, hogy *embernél az angioneuroticus heveny zavarokat viszonylag leginkább éppen azok a derivatumok váltják ki, melyek kísérleteink szerint erősen praecipitalnak a vérben és ennélfogva heveny shock-ot okoznak*; sőt még a mikroszkoposan kimutatott gradualis különbségek is visszatükröződni látszanak és az a tény, hogy leginkább éppen a salvarsanchlorhydrat és az ezüstsalvarsan hajlamosak congestiv crisist okozni, nagy mértékben valószínűvé teszi elméleti feltevésünket.

Most lássuk, hogy viszont *azok a derivatumok, illetőleg salvarsan oldatok, amelyek állatkísérleteink szerint a vérben nem szenvednek rapid dispersitas csökkenést, illetőleg csak jelentéktelenül praecipitalnak, hogyan viselkednek embernél heveny melléktünetek szempontjából?* Teljes összhangban theoreticus feltevésünkkel a klinikai jelentések, amelyek ezen derivatumok, vagy oldatok használatáról szólanak, alig emlékeznek meg acut zavarokról, sőt bizonyos injectiokat illetőleg külön ki-

emelik a hevenyzavarok feltűnő elmaradását és részben ezen az alapon ajánlják az illető praeparatumot, vagy specialisan készült oldatot a gyakorlat számára. Ami pl. a sulfoxylsalvarsant illeti, *Fabry* megjegyezte, hogy ez a salvarsan nemcsak az állatkísérletek szerint, hanem embernél is a legjobban tűrhető salvarsannak mutatkozott és azt paciensek, még hozzá paralyticus egyének „giganticus adagokban” is simán tűrték. *Pomaret* cukorsalvarsan készítményét: az eparséno-t éppen azzal a jelszóval ajánlotta a gyakorlatnak, hogy ennek a praeparatumnak minimalis a hajlandósága arra, hogy nitritoid crisist váltson ki. *Fleig*,<sup>1)</sup> majd különösen *Duhot* inaugurálta azt az eljárást, hogy az arsenobenzol oldatok intravenás injectiohoz hypertoniás cukor (szőlőcukor, tejcukor) oldatokkal készíttessenek és az ilyen oldatok javult tolerabilitását több arsenobenzolderivatumra vonatkozólag kiterjedt klinikai tapasztalatok erősítik meg. „Vor allem konnte festgestellt werden, dass die akuten Shockwirkungen, wie sie gelegentlich nach intravenösen Injektionen besonders von Altsalvarsanlösungen beobachtet werden, bei Verwendung von hypertonischen (20-bis 80% -igen) Zuckerlösungen nur selten zur Beobachtung kommen“ (*Schlossberger*<sup>4)</sup>).

Igen érdekesek *E. Fr. Müllernek*<sup>64)</sup> egy, a paralysis és tabes terapiájába újabban bevezetett arsenicáliara: a *tryparsamidra* vonatkozó adatai. Ennek a szernek az intravenás injectioja nem vált ki a vegetatív idegrendszer részéről reactiot és a salvarsannál fellépni szokott heveny zavarok hiányoznak teljesen, sőt *E. F. Müller* és *Petersen* által a salvarsannál és neosalvarsannál kimutatott normalis reactioja a szervezetnek: a *splanchno-peripheriás egyensúly* (*E. Fr. Müller*) eltolódása is hiányzik. Szerinte ennek az eltérésnek az oka az, hogy a tryparsamid ellentétben a salvarsanokkal nem lép szoros kapcsolatba a szervekkel az intravascularis injectio után; amit mutatna az, hogy ez az arsinsav származék már 24 óra alatt majdnem teljesen kiválasztódik a szervezetből és emellett a tryparsamid tükröz a vérben, az injectiot követő időben, nem száll rohamosan alá. Amit *E. Fr. Müller* körülír azzal a határozatlan kifejezéssel, hogy a befecskendett szer „kapcsolatba lép a szervekkel”, azt mi már határozottabban definiálhatjuk. A salvarsan derivatumok rapid lehorgonyozódása a splanchnicus területén zsigeri szervekbe, amint azt vizsgálataink exact módon kiderítették,

reticuloendothelialis halmozódás útján történik. az arsenoben-zol humoralis dispersitás-csökkenésének folyamányaképpen. Miután a tryparsamidnál humoralis praecipitatio stabil chemiai szerkezete és physico-chemiai caractere folytán nem jöhet létre, nyilvánvalóan ez a praeparatum nem halmozódik fel a reticuloendothelben olyanformán, mint a salvarsan. Ezt szépen mutatják szerintünk a Müller által is idézett Fordyce és munkatársai patkányokon végzett quantitativ arsen meghatározásai is. Fordyce, Rosen és Myers<sup>63)</sup> adatai szerint pl. a salvarsan intravenás injectioja után rövid idő múlva a májban, lépben, hatalmas arsenmennyiségek jelennek meg, ellenben tryparsamidnál e szervek arsen tartalma alacsony niveaun mozog. Így a dosis tolerata és toxica határán levő adagok intravenás befecskendése után salvarsannal a májban a maximalis arsen tartalom 100 gr. száraz anyagra számítva a 100 mgr.-ot is meghaladta, míg ugyanakkor tryparsamidnál az arsen tartalom 25 mgr. körül volt. Látjuk tehát, hogy ez az arsinsav származék, mely a vérben nem praecipitál és reticuloendothelialisan nem halmozódik — legalább is gyors tempóban és jelentékeny mértékben kétségtelenül nem — intravenás injectio után nem vált ki heveny reactiot.

*Most térjünk át arra, hogy milyen következtetéseket vonhatunk le a különböző salvarsan derivátumoknak a therapias gyakorlatban szokásos adagolás-módjából és azokból az óvatossági rendszabályokból, amelyek beváltak arra a célra, hogy a heveny zavarokat csökkentsék, illetőleg megakadályozzák.*

Empiricus tapasztalatok, melyekre különösen az angioneuroticus tünetcsoportot provocálni annyira hajlamos ezüst-salvarsannak a therapiába való bevezetése kapcsán bőséges alkalom nyílt, csakhamar rávezettek arra, hogy az angioneuroticus tünetcsoport fellépését befolyásolja az alkalmazott oldat töménysége és az injectio sebessége. Általános tapasztalat mutatta, hogy ha elegendőképpen hígították a praeparatumot és lassan végezték az injectiót, az angioneuroticus crisisek gyéribben és enyhébben mutatkoztak. Milian szerint is sokat kell a túlságosan concentrált oldat és a túlságosan gyors injectio rovására írni és ő is erős hígítást és lassú, fractionált fecskendezést ajánlott. Ezek az óvatossági rendszabályok annyira meggyökeresedtek a gyakorlatban, hogy ma már a különböző gyá-

rák által forgalomba hozott készítmények használati utasításai-ban is ott találjuk az intést az injectio lassú eszközlésére és megvan jelölve az a concentratiós határ, amelyet nem tanácsos az illető készítménynél túllépni.

Kérdés már most, hogy a concentratio és az injectio sebességének a befolyása az angioneuroticus crisis kifejlődésére nem tökéletes analogonja-e e tényezők hasonló értelmű szerepének a kísérleti anaphylactoid arsenobenzol-shock-nál? A concentratio és az injectio sebességének befolyása az egér heveny salvarsan mérgezésénél, amint azt kimutattuk: a humoralis praecipitatioval függ össze és shock tünetek kifejlődésében azért jön létre változás, mert a concentratio és a sebesség szerint a praecipitatio a vérben egyszer durvább formában folyik le és a vérkeringésbe az időegységben nagyobb mennyiségű praecipitatum tódul be, másszor viszont, fordítva áll a dolog. Leginkább azoknál a derivatumoknál veszedelmes a concentrált oldat és a gyors injectio, amelyek legintensivebben praecipitálnak a vérben, ellenben más derivatumoknál ezek a tényezők nem fontosak és ez utóbbi derivatumok éppen azok voltak, amelyek a vérben alig, vagy egyáltalán nem praecipitálnak. Ám de mivel lehessen igazolni ezt a tényállást az emberre vonatkozólag? Állatoknál úgy mutattuk ki, hogy különböző derivatumok toxicus adagaival sorozatos kísérleteket végeztünk — persze efféléőről embernél nem lehet szó. Mégis úgy látjuk, hogy van olyan nyom, amelyen biztosan haladhatunk, mert tulajdonképpen úgy áll a dolog, hogy számunkra az experimentum crucist a salvarsan therapia gyakorlata már óriási emberanyagon elvégezte. Ennek megállapítása végett elég végigtekintenünk az általunk vizsgált különböző salvarsankészítmények intravenás adagolás módja terén gyakorlatban levő szokásokat.

*Salvarsandichlorhydrat.* Salvarsan oldatot alkalizálás nélkül a tapasztalás szerint csak infusio alakjában, igen nagy hígításban (pl. *Mestschewsky*<sup>90)</sup> szerint 0.1 gr.-ra 100—125 cm<sup>3</sup> hígító folyadék) szabad adni, különben angioneuroticus tünetek (v. ö. *Milian*<sup>18)</sup>), illetőleg súlyos, vagy halálos arsenobenzol-embolia jelentkezik.

*Ezüstsalvarsan.* Ennél a derivatumnál is viszonylag híg solutio készítése a szabály; erre a gyakorlatra az angioneuroticus symptoma csoportok gyakori fellépése kényszerítette a

dermatologusokat. Sok szerző számolt be arról, hogy mikor áttértek hígabb oldatra, a heveny zavarok többé nem, vagy alig mutatkoztak. *Pinkus*<sup>49)</sup> szerint a hígítás foka legyen legalább is 30—50 cm<sup>3</sup> víz, ha kisebb, mint 10 cm<sup>3</sup> 0.1 gr.-ra, már könnyen jöhet angioneuroticus tünetcsoport. Figyelemre méltó, hogy *Notthafft*,<sup>66)</sup> *Mock*<sup>67)</sup> és mások ennél a készítménynél *infúziót* ajánlottak (120—200 cm<sup>3</sup> oldószer); ez saját vizsgálataink alapján is logikusnak tűnik fel, mert az ezüstsalvarsan (legalább is a kísérleti állatoknál) még az alkalizált salvarsannál is hajlamosabb a humorális praecipitatoria.

*Alkalizált salvarsan.* Szintén infusio alakjában alkalmazzatik. Tettek kísérletet arra, hogy koncentráltabb oldatokat alkalmazzanak és a concentratio növelése itt kétségtelenül nem annyira veszélyes dolog, mint a nem alkalizált salvarsannál, de nagyobb adagoknak injectio alakjában való administrálásánál itt is kedvezőtlen tapasztalatokat tettek (*Zimmern*<sup>68)</sup> és mások). Theoreticus feltevésünk értelmében az állatkísérletek szerint ez a priori várható, mert az alkali só is ugyanúgy viselkedik a vérben, mint a chlorhydrat s csak gradualis különbség van. A gyár utasítása szerint is, ha valaki koncentráltabb oldatot akar injiciálni, neosalvarsant vegyen.

*Neoezüstsalvarsan.* A gyár adatai szerint „általában elegendő 15—20 cm<sup>3</sup> vízben oldani“; voltak, akik nagyobb hígítást tartottak helyesnek. A gyár adata szerint „durch Anwendung stärker verdünnter Lösungen und langsame Injektion lässt sich der angioneurotische Symptomenkomplex fast immer vermeiden“.

*Neosalvarsan.* Leginkább koncentrált oldatokban alkalmazzák. A dosist 10 cm<sup>3</sup> vagy még kevesebb vízben oldják fel. A megfelelő amerikai gyártmánynál (neorsphenamine) is *Schamberg* 5 cm<sup>3</sup> oldószert ajánlott. A neosalvarsannal rokon olasz praeparatumnál a *neoiacol*-nál az előállító intézet szerint az intravenásan befecskendezendő oldat általában lehet erősen koncentrált és lehet 3—5, vagy akár csak 2 cm<sup>3</sup> vizet venni minden tetszésszerű adagra. *Milián* a nitritoid crisis elkerülésére minden egyes ctgr. neosalvarsanra 1 cm<sup>3</sup> vizet ajánlt; mindazonáltal megállapítható, hogy a gyakorlat különböző országokban egymástól függetlenül rájött arra, hogy erősen con-

centrált oldatok is adhatók, tehát a toxicitás fokozódása nem lehet valami feltűnőbb.

*Sulfotreparsenan.* Az adatok lényegében véve ugyanazok, mint az előbbi derivatumnál.

*Eparséno.* Miután ezt a készítményt általában intramuscularisan alkalmazzák, a praxis nem szolgáltat adatokat az intravenás adagolásra vonatkozólag.

*Sulfoxylsalvarsan.* Általában a kereskedelembe kapható kész 5%-os oldatot injiciálják s emellett a tolerancia, az akut tünetek szempontjából kitűnő. *Sioli*,<sup>69)</sup> *Fabry*<sup>62)</sup> és mások még 0.8 gr.-os adagok után sem láttak heveny intolerancia tüneteket. Sőt eleinte 10 és 20%-os oldatokat is alkalmaztak és a klinikai jelentésekből nem tűnik ki az, hogy feltűnőbb módon jelentkeztek volna heveny melléktünetek.

*Arsalyt.* Ez a praeparatum szintén erősen koncentrált *Giemsa*-féle oldatban volt használatban. *Giemsa*<sup>70)</sup> azt írta elő, hogy intravenás injectio számára 0.25 gr. substantiából 5 cm<sup>3</sup> oldat készíttessék.

A felsorakoztatott adatokból kitűnik, hogy az egyes salvarsanféleések az embernél meglepő mértékben hasonlóan viselkednek és hasonlóértelmű különbségeket mutatnak, mint mutattak egérkísérleteinkben. Azon praeparatumok (sulfoxylsalvarsan, arsalyt, eparséno), amelyek egereknél az injectiot követő időben nem praecipitálnak a véráramban és ennél fogva heveny shock-ot nem okoznak, a statisztikai adatok szerint embernél nem hajlamosak arra, hogy heveny zavarokat váltsanak ki. Ugyanezeket a derivatumokat az egerek koncentrált oldatban is eltűrték s ez szintén azon alapul, hogy a vérben nem praecipitálnak. A most előterjesztett adatokból kitűnik, hogy embernél ebben a tekintetben is hasonlóképen áll a dolog. Ezeket a derivatumokat a paciensek koncentrált oldatban nem tűrik rosszabbul, mint híg oldatban, különben a praxis nem alkalmazná azokat koncentrált oldatokban. Ha ezek a praeparatumok az ember vérkeringésében praecipitálnának, bizonyosan nem lehetne azokat ilyen tömény oldatokban alkalmazni. A neosalvarsannál egérnél már szokott előfordulni kisértékű praecipitatio a vérben, igen kisértékű praecipitatio a sulfotreparsenan-nál is; ennek megfelelőleg, különösen az előbbi, már válthat ki shock tüneteket. A neosalvarsan, amint a *Roth* kísérleteiből kimutattuk, pat-

kánynál azért nem okoz rendszeresen heveny shock tüneteket, szemben a salvarsannal, mert viszonylag kevésbé hajlamos praecipitációra. A statisztika szerint embernél is viszonylag ritkán okoz angioneuroticus zavarokat. A párhuzamosságnak megfelelően koncentrált oldatokban is lehet alkalmazni, bár *Milian* szerint hígabb oldatoknál kevésbé jöhet létre angioneuroticus crisis. Hasonlóképpen viselkedik a sulfotreparsenan. Most következnek a neoezüstsalvarsan, az alkalizált salvarsan, az ezüstsalvarsan és a savanyú salvarsan, amelyek a sorrend szerint, mind erősebben és erősebben praecipitálnak az egér vérében. Következésképpen ugyanezen sorrendben növekedik a hajlamoság arra, hogy az állatot heveny shock által megöljék, különösen, ha koncentrált oldatban alkalmaztatnak, — vagy ami ehhez hasonló befolyású: tulságosan sebesen injiciálnak. A savanyú salvarsan oldatot rendkívül erős shock hatása miatt egérnél nem is lehet egyszerre aequivalens nagyságú adagban beadni, mint a többi derivatumot. Embernél pedig látjuk, hogy ezek a derivatumok és éppen elsősorban éppen az ezüstsalvarsan és még inkább a salvarsan chlorhydrat, heveny anaphylactoid zavarokat okoznak, különösen ha a specialis technikai rendszabályokat nem követik. A gyakorlatban ezeket a készítményeket nagyobb mennyiségű oldószerben injiciálják, vagy éppen infúsiók alakjában alkalmazzák. A tömény oldatok rossz szul türetnek, különösen sebes injectio mellett, fellépnek az akut anaphylactoid zavarok, sőt a savanyú salvarsan oldatoknál esetleg heveny, halálhoz vezető salvarsanembolia.

### 3. Humoralis arsenobenzol-praecipitatio szerepe a heveny „anaphylactoid” zavarok kiváltásában.

*Ezen adathalmazból kitűnik, hogy azokat a toxicitási kísérleteket különböző salvarsan derivatumokkal, amelyeket mi egereknél kapcsolatban mikroszkopikus vizsgálatainkkal elvégeztünk, embernél már tulajdonképpen elvégezte a gyakorlat s az eredmények félreismerhetetlenül összevágznak a mi kísérleti eredményeinkkel. Az állatkísérletekben mutatkozott szabályszerűségeket mind a humoralis praecipitatióból vezettük le. Most, hogy embernél ugyanezen szabályszerűségekkel kerülünk szembe, nem tudunk más következtetésre jutni, mint arra, hogy*



*a heveny jelenségek az injectio nyomán embernél is, analog módon humoralis praecipitatio folyamatokkal függenek össze.* E feltevés értelmében a tárgyalt összefüggések és megegyezések egész complexumat meglehetne magyarázni.

Azok az adagolási szokások és specialis technikai szabályok, melyeket különböző salvarsan készítmények intravenás alkalmazásánál a gyakorlatban követnek, tisztán empiricus eredetűek. Két tendentia ütközéséből alakultak ki ezek a gyakorlati elvek: egyfelől a gyakorlat mindig arra törekedett, hogy a kezelést minél egyszerűbbé és kényelmesebbé tegye; másfelől a betegek szervezete mindig tiltakozott, ha a szert meg nem felelő formában adták be. Nem elméleti szempontok voltak, amelyek ide vezettek. Ami praecipitatio elméletünknek a nézőszögéből azonban ezekben a gyakorlati elvekben határozott rendszer és észszerűség nyilvánul meg és abban, hogy a gyakorlat éppen úgy jár el, mint ahogyan az theoriánk szempontjából megengedhetőnek, vagy célszerűnek látszik, látjuk éppen legfontosabb bizonyítékunkat.

Az emberi therapia adatait eddig ebben az irányban nem lehetett értékesíteni, mert ezen adatok jelentősége és vonatkozásai eddig homályban voltak. *Tudomásunk szerint ezekre az összefüggésekre, amelyeket az előzőkben megvilágítottunk, még nem is hívták fel a figyelmet.*

Visszatérve azon kérdésre, melyből kiindultunk, hogy miképpen függenek az acut anaphylactoid zavarok embernél a salvarsan praeparatumok, illetőleg salvarsan oldatok kvalitásától? — azt a feleletet kell adnunk, hogy *ezeknek a heveny zavaroknak a kiváltásában döntő szerepe van a humoralis salvarsan praecipitationak. Azok a különbségek, amelyek az egyes derivatumok, illetőleg oldatok között ebben a tekintetben mutatkoznak: a humoralis praecipitatio különbségeire vezetendők vissza.*

A humoralis salvarsan praecipitatio azonban csak egyik eredője az intravenás injectio (infusio) után fellépő heveny tünetcsoportnak, *emellett determináló befolyással van a heveny melléktünetek jelentkezésére a kérdéses egyén specialis reakcióképessége.* Ismeretesek Milian érdekes megállapításai a nitritoid crisis fellépése és endocrin zavarok<sup>o</sup> vonatkozásairól és az adrenalin fontos szerepe. E. Fr. Müller azt találta, hogy azok a

paciensek, akik salvarsan után angioneuroticus symptoma complexumot kaptak, a *Widal*-kísérletben is (leucocyta zuhánás orális tejbevitel után) pozitív reagáltak. *Müller* ebben egy vegetatív idegrendszeri zavar jelét látja, amely szerinte az angioneuroticus symptoma csoport oka.

Felfogásunk támogatására még felhozhatjuk azt, hogy különböző colloidok, illetve suspensiok intravenás befecskendezése után, abban az esetben, ha azok raktározás stb. következtében szemcsenagyobbodást szenvednek (Kornvergrößerung) vagy eo ipso *durva dispersitásúak*, egyes egyéneknél heveny zavarok lépnek fel, amelyek az angioneuroticus tünetcsoporthoz hasonlíthatnak. Ilyen feltételek mellett heveny zavarokat észleltek a vérmennyiség-meghatározásnál használt colloidalis festékeknel (*Seyderhelm* és *Lampe*<sup>72</sup>), phlogetan-nál, colloid-ezüstnél, oleokoniol-nál (saját tapasztalatunk), tus-nál (saját tapasztalatunk), bilirubin-nál (*Eilbott*<sup>73</sup>) stb.

Egérnél vagy patkánynál a humoralis arsenobenzolpraecipitatum a szervekben kétféle formában megtapadva található meg az intravenás injectio után: arsenobenzol-embolusok és a reticuloendothelben fölhalmozott szemcsék alakjában. Ma még nem tudunk felelni arra, hogy vajon, mikor embernél az intravenás salvarsaninjectiók anaphylactoid reactiót provocálnak, mindig szerepel-e *embolusképződés* a tüdőben vagy azon túl eső szakaszán a circulationnak, pl. az agyban? Az egérnél a heveny shock-ért mindenesetre elsősorban az embolusokat kell felelőssé tennünk. Az egérnél fennálló viszonyokból azonban nem tanácsos következtetést vonni az emberre. Az egér (és a patkány) vegetatív idegrendszere különféle, a negatív idegrendszerre ható mérgekkel szemben kivételesen refractaer. Sajnos, nincsenek ismeretek arra vonatkozólag sem, hogy *embernél milyen tüneteket válthat ki az, ha a reticuloendothel phagocytakészülékét hirtelen nagy mennyiségű idegen anyag árasztja el*, mint azt föl kell tételezni bizonyos salvarsanoldatok intravascularis applicatiojával kapcsolatban. Az anaphylaxiás shock elméletében szerepelt az a gondolat (*P. Schmidt*<sup>26</sup>), <sup>27</sup> és mások), hogy lepedékképződés és hasonló folyamatok az érendothelen szerepet játszanak a shock kiváltásában. Különösen a salvarsanok therapiás alkalmazása tüdőgangraena eseteiben, amely esetek gyakran kerülnek

boncolásra, esetleg éppen röviddel az intravenás salvarsan-injectio után, elég alkalmat nyújt arra, hogy arsenobenzol módszerünk segítségével meg lehessen majd vizsgálni, hogy embolusképződés az erekben embernél mennyiben szokott létrejönni a ma használatos arsenobenzol készítményeknél.

#### 4. A histochemiai vizsgáló-módszer és az azzal elért eredmények gyakorlati értékesítésének lehetőségei.

Vizsgálataink eredményei alapján néhány gyakorlati vonatkozású következtetést vonhatunk le.

Láttuk, hogy a toxicitás szempontjából mekkora fontosságú tényező az arsenobenzol derivatum praecipitatioja a vérben. Módszerünk segítségével ezeket a praecipitációs reakciókat directe a szervezetben lehet vizsgálni. Vizsgálatainkból az is kiténik, hogy az arsenobenzolok „méregtelenítése“, azok a sikerek, amelyeket *a modernebb salvarsan készítmények jelenének a salvarsan készítmények előállítása terén, elsősorban azon alapulnak, hogy a méregtelenített készítménynél a humoralis praecipitatio nem játszik jelentékeny szerepet.* Mikrotechnikai reakciónk segítségével bármely arsenobenzolnál, amely egyáltalában adja a reactiot, könnyedén lehetne végezni vizsgálatokat arra vonatkozólag, hogy miképpen lehet a praecipitációt a vérben megszüntetni, illetőleg a jelentéktelenig lecsökkenteni és ezáltal méregteleníteni. Vagy meglehet vizsgálni, hogy bizonyos anyagok mennyiben gátolják az arsenobenzolok praecipitációját és célszerűen lehetne alkalmaznia reactiót arra, hogy a gelatinához hasonlóan jó méregtelenítő anyagok talál-tassanak. A toxicitas vizsgálatok eddigi módja mellett, a kutatás kevésbbé mérgező hatású arsenobenzol praeparatumok után, mondhatni vakon haladt előre, mert nem volt tudomása arról, hogy feladata elsősorban az, hogy a praecipitációt a vérben kiküszöbölje és arról, hogy ezen praecipitációs reakciónak mi a mechanizmusa.

Vizsgálataink eredményéből logicusan következnek a következő gyakorlati irányelvek arsenobenzol készítmények méregtelenített alkalmazására, illetőleg heveny mérgezőhatás tekintetében kedvezően viselkedő derivatumok előállítására:

1. Újabb therapiás arsenobenzol vegyületek előállításánál

egyik törekvés az kellene hogy legyen, hogy olyan vegyületek állíttassanak elő és próbáltassanak ki, amelyek hydrolysisra nem hajlamosak, s amelyekből stabil szerkezetük révén egykönnyen nem hasadhat le nehezen oldható arsenobenzol componens, specialisan éppen azon hatások alatt, amelyeknek az arsenobenzolok a szervezetben kivannak téve. Ennek a követelménynek az eddigi készítmények közül a sulfoxylsalvarsan, az eparséno és az arsalyt eléggé megfelelnek. Éppen ezen három készítmény, amely egyéb tekintetekben: így a chemiai szerkezet, a therapias hatás, a kiválasztás időbeli viszonyai stb. tekintetében annyira különböznek, mutatja, hogy az arsenobenzol vegyületek különböző categoriákban lehetne olyan vegyületeket találni, amelyek a kívánt követelménynek megfelelnek. Pl. valószínű — amint arra már utaltunk — hogy az arsalyt-on kívül még más szerkezetileg a m-diaminok közé tartozó arseno-vegyületek is hasonlóképpen viselkednének a szervezetben, mint ez a vegyület, azaz a vérben nem képeznének praecipitatumot.\*) Ami magát az arsalyt-ot illeti, *Giesma* véleménye szerint (privát közlés) ennek a készítménynek a forgalomba hozatalát időelőtt és indokolatlanul szüntették be; mindenesetre minket is meglep az, hogy ez a készítmény, amely állat kísérleteinkben igen kedvező sajátságokat árult el, nevezetesen acut anaphylactoid shock hatása e vizsgálatok szerint nincsen, olyan hamar letűnt a gyakorlatból.

2. Vizsgálataink eredményei nyomatékosan utalnak arra, hogy embernél is tétessék kísérlet salvarsan derivatumok méregtelenítésére gelatinnal. Egyelőre ajánljuk ca. 4% gelatin tartalmu oldatok kipróbálását dinatriumsalvarsan, ezüstsalvarsan és neoezüstsalvarsannál. Ha a méregtelenítésnek ez a módja embernél is beválna, esetleg kísérletet lehetne tenni arra, hogy az egyszeri adagok nagysága fokoztassék, továbbá arra, hogy concentráltabb oldatok alkalmaztassanak, ami az ezüstsalvarsannál és az Altsalvarsannál különösen fontos volna, mert a nagy folyadék quantumoknak injectioja vagy infusioja körülményes. Nem tartjuk valószínűtlennek, hogy ezzel az eljárással az ezüstsalvarsant, a legintenzívebb hatású arsenobenzol készítményt

\*) Arsalytot, amely a kereskedelemben nem kapható, *Giesma* prof. volt szíves átengedni vizsgálataink számára. A vizsgált készítmény „Arsalyt“, „Hoechst“ Op. Nr. 4. jelzésű, 1915-ből származó oldat volt.

épp oly símán lehetne alkalmazni, mint újabb „méregtelenített” praeparatumokat.

Egereknél gelatiná hozzáát az injiciált salvarsanoldathoz az embolusképződést teljesen meggátolja, órák, hosszaiáig pedig reticuloendothelialis halmozás sem mutatkozik. Nincs kizárva, hogy embernél ennyire erős hatás nem fog mutatkozni, mivel a gelatinás salvarsan-oldat itt viszonylag nagymennyiségű vérrel keveredik el a szervezetben. Mindazonáltal valószínűnek tartjuk, hogy a kedvező hatás embernél sem fog elmaradni.

Másfelől figyelmeztetnünk kell arra, hogy a gelatinát bizonyos más salvarsanoknál nem észszerű alkalmazni, sőt talán ez káros is lehet, mert amint kimutattuk, a gelatiná bizonyos derivatumoknál megfordítva hat: éppen elősegíti a praecipitációt. Gelatinával próbálkozni embernél csak azon arsenobenzolkészítményeknél tartjuk indokoltnak, amelyeknél in vitro kifejezett védő colloidthatást lehet tapasztalni és ez a praecipitációt gátló hatás kísérleti állapotoknál, arsenobenzol kimutatására való histochemiai módszerünkkel végzett próba tanúsága szerint in vivo is érvényesül.

## **VII. Retentio, cumulatio és szöveti arsenobenzol-kép különféle származékoknál.**

Szövettani vizsgálataink arsenobenzolok mikroskopos kimutatására szolgáló módszerünkkel bizonyos tekintetben világosságot derítettek a salvarsan derivatumok retentiojának, illetve cumulatiojának közelebbi viszonyaira is.

Készítményeink szemmel láthatóan demonstrálják azt, hogy a salvarsan derivatumok egy részénél a befecskendezett mennyiség egy jelentékeny hányada a testben praecipitatum alakjában kiválik, ilyen alakban a szervekben megtapad és csak lassanként tűnik el azokból. Egereknél és patkányoknál, intravenás injectio esetén az arsenobenzol rögzülése a szervekben főképpen kétféle formában történik: a praecipitatum részint arsenobenzol-embolusok alakjában fennakad az erekben, részint reticuloendothelialis sejtekben halmozódik fel.

A salvarsan-monomethansulfinsavasnatriumnál és a salvarsan-dimethansulfonsavasnatriumnál specialis halmozási vi-

szonyokat találtunk, mely egy harmadik halmazási lehetőséget mutat: ezek a derivatumok ugyanis igen nagy mértékben kötnek meg a kötőszövetben.

Ezúttal csak a praecipitatum alakjában történő cumulatio jelentőségét vizsgáljuk. A cumulationak ez a módja embernél is kétségtelenül megvan; neoezüstsalvarsant illetőleg már embernél is szövettanilag igazoltuk, hogy intravenás injectio után reticuloendothelialis halmozódás jön létre.

Tekintettel arra, hogy egérnél és patkánynál milyen hatalmas mennyiségű arsenobenzolt találunk a reticuloendothelben felhalmozva és az erekben embolusok alakjában és tekintettel arra, hogy e helyeken az arsenobenzol mennyisége csak napok folyamán lassan-lassan fogy, — kimondhatjuk, hogy legalább is *ezeknél a kísérleti állatoknál a reticuloendothelialis halmozódás s az ezzel kapcsolatos embolusképződés döntő szerepet játszik arsenobenzolok cumulatiojánál. Bizonyos arsenobenzoloknál a befecskendett mennyiségnek, némely derivatumnál becslésünk szerint a túlnyomó része, a reticuloendothelben és a hajszálerek lumenében időzik praecipitált alakban.* Egérnél (nagy adagok befecskendezésével kapcsolatban tett észleleteink szerint) az embolusok az erekben kb. három nap alatt liquidálódnak, ellenben a reticuloendothelialis depot, különösen a máj Kupffer-sejtjeiben, sokkal lassabban fogy. Pl. egérnél  $\frac{1}{230}$  gr. neoezüstsalvarsan intravenás befecskendése után hat nappal a májban még jelentékeny mennyiségű salvarsant találtunk felhalmozva.  $\frac{1}{300}$  gr. mononatriumsalvarsan befecskendése után 11 nappal a máj reticuloendothel sejtjeiben még elég sűrű finom arsenobenzol szemcsézetet láttunk. Kétségtelennek látszik, hogy *a szervezetben éppen a reticuloendothel és különösen is a Kupffer-sejtekben marad vissza legtovább arsenobenzol,* nemcsak ezen állatoknál, hanem az embernél is, mert az arsenobenzol praecipitatum peptisatioja a sejtekben csak lassan halad előre. Ha már most az újabb injectiok olyan időközökben következnek, amely időközök nem elegendők arra, hogy a reticuloendothelialis raktár teljesen kiürüljön, akkor előbb-utóbb cumulativ mérgezés kell, hogy kifejlődjön. Vizsgálataink arra mutatnak, hogy a szükséges intervallumok nagyságát elsősorban épen a *reticuloendothelialis* halmozódási és kiürülési viszonyok szabják meg. Egérnél, vagy patkánynál legalább az injectio után na-

pok múlva, lassanként kiürülő arsennek a forrása minden kétséget kizárólag a belső reticuloendothelialis depot.

Azon tapasztalataink alapján, amelyek állatoknál a reticuloendothelialis salvarsan depot-ok kiürülésének időbeli viszonyaira vonatkoznak, továbbá a neoezüstsalvarsannak emberi májban kimutatott jelentékeny halmozódása alapján következtetve, valószínűnek tartjuk, — kizártnak semmi esetre sem — hogy bizonyos salvarsanok esetében a szokásos salvarsan-kúrák folyamán is progressív salvarsan cumulatio jöhet létre a reticuloendothelialis rendszerben. Vizsgálataink szerint erről szó leginkább salvarsandichlorhydratnál, ezüstsalvarsannál és alkalizált salvarsannál lehet.

Vizsgálataink szerint a salvarsan chlorhydratai és natrium sói és az ezüstsalvarsanok azok a derivatumok, melyek sok praecipitatumot képeznek a vérben és nagymértékben halmozódnak fel a reticuloendothel sejteiben. Ezeknél a derivatumoknál tehát fontos szerepet kell hogy játszon a cumulatio szempontjából a praecipitatum alakjában való salvarsan retentio a reticuloendothelben.

*Azon összetüggések alapján, amelyet az arsenobenzol derivatumok vegyi szerkezete és a szervezetben való praecipitatioja között megállapítottunk, kimondhatjuk, hogy valamely arsenobenzol derivatum abban az esetben fog jelentékeny mértékben visszatartatni a szervekben, különösen a reticuloendothelben és abban az esetben fog hajlamos lenni arra, hogy ezen az alapon többszörös injectio esetén cumulatio, cumulativ mérgezés, vagy halál következze be, hogyha az illető derivatum erősen hydrolysál amiatt, hogy az arsenobenzol componens relatív gyenge sav, illetőleg basis.*

A cumulatioóra hajlamos salvarsanoknak egy nevezetes typusa a sulfoxylsalvarsan. Eddig ezt a derivatumot a cumulatio szempontjából együvé sorozták a többi szóban forgott salvarsannal (v. ö. *Schlossberger*) és úgy látszik nem vették észre azt, hogy ennek a derivatumnak cumulatio mechanizmusa egészen különböző amazokétól. Arsenobenzol reactionkkal kimutattuk, hogy ez a derivatum a reticuloendothelben csak minimális mértékben halmozódik. A sulfoxylsalvarsan nem a reticuloendothelben képez belső depot-t, hanem valószínűleg a vérben, állatnál és embernél egyaránt.

A szöveti depot-k arsenikáliát tartanak vissza, amely azután lassanként felszabadulva távolhatásokat fejthet ki. Az, hogy ilyen távolhatásoknál a reticuloendothelbén felhalmozott salvarsan szerepel, bizonyos esetekben kétségtelen. Pl. *E. Fr. Müller*,<sup>64)</sup> a *Fordyce* és munkatársai exact arsenmeghatározásai alapján érdekes fejtegetések kapcsán rámutatott arra, hogy ha egy salvarsan-kúra folyamán dermatitis lép fel, a vér arsen tartalma hirtelen megcsappan ugyanakkor, mikor a bőrben jelentékeny mennyiségű arsen halmozódik fel (lásd még *Silberstein*<sup>74)</sup> ugyanis a bőr a vérből magába veszi az arsent. A dermatitis nélkül, simán lefolyó esetekben a vér arsentükre még sokáig elég magas szinten tartja magát, miközben állandóan folyik az arsenikalia kiválasztása; tehát *Müller* szerint a vérben az állandó arsentartalom forrása, amelyből dermatitis fellépése esetén a bőrben felhalmozódó As származik, a belső szervdepot-kból folytonosan felszabaduló arsen kell, hogy legyen. *A mi vizsgálataink eredményei alapján, tehát aligha fogunk tévedni, ha azt mondjuk, hogy mikor azon kúrák folyamán, amelyekre ezek az arsenmeghatározások vonatkoznak, dermatitis lépett fel, akkor a reticuloendothelialis rendszerből származó arsen halmozódott fel a bőrben.* Azt, hogy ezen a bőrben jelentékeny mértékben felhalmozódott arsennek a salvarsan dermatitissnél fontos szerepe van, nehéz volna kétségbe vonni.

*Wechselmann, Lockemann és Ulrich*<sup>75)</sup> arsenmeghatározásaik alapján azt a véleményt formálták, hogy salvarsan ártalmak és különösen dermatitis jelentkezése összefügg a vér magas arsentartalmával. A vér arsentartalma az intravenás injectio utáni napokban, individuumok szerint és specialisan a vese az- időszerinti funkcióképességétől függően, nagy ingadozásokat mutat. Emellett azonban a szerzők nagy súlyt helyeznek a különböző praeparatumok közti különbségekre. Szerintük a sulfoxylsalvarsannál és az ezüstsalvarsannál azért észleltek feltűnően sok dermatitist, mert ezen derivatumok intravenas injectioja után, a vér arsentartalma huzamosan magas szintén mozog.

Általános nézet szerint a sulfoxylsalvarsan kezelés kapcsán az első időben azért fordult elő olyan sok dermatitis, mert az intervallumokat igen kicsire szabták, emellett az adagokat igen nagyra, s ennél fogva cumulatio jött létre. A sulfoxylsalvarsan-



nál a cumulatio a vérben jön létre, mert a reticuloendothel ezt a derivatumot csak jelentéktelen mértékben halmozza. *Ennél a derivatumnál*, tehát valószínű, hogy a dermatitis szempontjából *a vérben rekedt salvarsan* és nem a reticuloendothelből másodlagosan felszabadult arsenikalia játszik fontos szerepet.

Ami azonban az ezüstsalvarsant illeti, ennek a derivatumnak a cumulatioja főleg a reticuloendothelben megy végbe és valószínűnek tartjuk, hogy ha áll az, amit *Wechselmann* és társai állítanak hogy ennél a derivatumnál kivételesen sok a dermatitis s ennek oka quantitativ, retentios viszonyokban rejlik, úgy ezeknél a dermatitiseknél az ezüstsalvarsannak *nagy-mérvű retentioja a reticuloendothelben* szerepel.

Lehet, hogy dermatitiseknek és más zavaroknak gyakori együttes fellépésében szerepet játszik az, hogy mindkét ártalom pathogenesisében egyik oki tényező az erős reticuloendothelialis halmozódás és retentio.

## VIII. A szövetekben felhalmozott arsenobenzol localis hatásai.

### 1. Szöveti bántalmazás jelei az arsenobenzollal tulterhelt reticuloendothel területén.

*Szövettanilag sikerült egereken kimutatnunk, hogy a reticuloendothelialis salvarsan depot-k localis szövetrontsoló hatást fejthetnek ki.* Különböző erősen halmozódó salvarsanoknak egyetlen toxicus adaga után is súlyos elváltozásokat látunk a zsigerekben. Igen súlyos elváltozásokat tapasztaltunk az ezüstsalvarsanok intravenás injectioja után. Ugyanazon toxicus jelenségekkel találtuk itt szembe magunkat, amelyeknek sajátos mechanizmusát, kapcsolatban a jellemző kórszövet-tani képpel, először mi magunk írtuk le (*Jancsó*<sup>76</sup>).

Ezt a kórszövettanilag jól jellemezhető tünetényt akkor extrem formájában „reticuloendothelialis katasztrófa” névvel jelöltük. Ezeket az elváltozásokat kísérletileg hoztuk létre patkányoknál. Abban az esetben tapasztaltuk a localis szöveti elváltozásoknak ezt a complexumat, ha a reticuloendothelialis rendszer parti sejtjeibe nagy mennyiségben erős mérgeket juttattunk be (pl. arsenessavat) és a mérge a reticuloendothel sej-

tekből kiáradva fejtette ki a toxicus hatását. A mérgező hatás ilyen feltételek között jellemzően localisálódik: a kórszövettani elváltozásokat mindenütt azon helyeken találjuk, ahol maximalis reticuloendothelialis halmozódás van. Így jellemző erre a mérgezési mechanizmusra, hogy a májban degeneratív elváltozások a lebenykék peripheriáján fejlődnek ki. A reticuloendothelialis halmozás ugyanis rendszerint sokkal erősebb a peripherias fekvésű Kupffer-sejtekben; így van ez különösen a patkánynál és nyúlnál, melyeknél a centralis fekvésű reticuloendothelialis elemek nagyrésze akár üresen is maradhat, ugyanakkor, mikor a peripherias sejtek duzzadásig telnek az idegen anyaggal. Az idegen anyag azután mérgező hatását az erősen halmozó Kupffer-sejteken és a környező májsejteken fejt ki. A máj circularis degeneratio elváltozásain kívül a lépben mutatkoznak jellemző tünetek. Régebbi kísérleteinkkel igazoltuk, hogy ilyen feltételek között a lép phagocytáló elemeinek pusztulása következhetik be. A mérgező anyaggal megtett phagocyták magja karyorhexist, vagy karyolysist szenved s egészen el is tűnhet. További jellemző lelet volt az, hogy a maximalis halmozás helyein: a folliculusok körül és a pulpában rengeteg különös, sajátos degeneratív elváltozásokat mutató, különálló golyócskákra szétesett magvú leukocyta alak — különösen granulocyták — csoportosultak.

A szöveti elváltozásoknak ugyanezt a typicus complexumát találtuk most az egérnél toxicus salvarsan és ezüstsalvarsan adagok után, sőt embernél is olyan képet találtunk a májban neoezüstsalvarsan injectioja után, ismertetett esetünkben, amelyet leginkább ebben az értelemben lehet magyarázni.

Toxicus ezüstsalvarsan és neoezüstsalvarsan adagok után 24—48 órával spontan elpusztult egereknél a májlobulusok szélein a portaerek capillaris elágazásának zónájában ott, ahol az arsenobenzol reactioval készült praeparatum szerint a Kupffer-sejtek legintensivebben halmozták a salvarsant, súlyos elváltozások mutatkoztak. A kórszövettani elváltozások és az arsenobenzol halmozás topographiai összefüggése olyan feltűnő volt, hogy nem kételkedhattunk abban, miszerint a szöveti arsenobenzol-depot localis szövetpusztító hatásának jeleivel állunk szemben. Az elváltozás területén az arsenobenzollal telt Kupffer-sejtek leválnak az érfalról, soknak a magva pycnoticus vagy

éppen töredezett, a hajszálerek a peripherián erősen tágultak. Egyes hajszálerek lumene akkorára tágult ki, mint egy centralis vénának a tágassága. Helyenként kisebb vérzéseket lehet látni. Az elváltozás zónájában a májsejtek el vannak zsírosodva, vagy éppen necrotisáltak s magjuk nem festődik. A lépben a jellemző magnélküli phagacytákat csak két esetben találtuk meg, akkor is csak kevés számban. De a folliculusok körül, ahol a salvarsan halmozódás rendkívül nagy fokot ér el, nagy számban mutatkoztak olyan toxicus leucocyta alakok, amelyeneket a patkánynál láttunk és leírtunk. Minden jel arra vall, hogy azok a leucocyták, amelyek ezeken a helyeken sokáig tartózkodnak a felhalmozott salvarsan tömegekből kiinduló toxicus hatás alá kerülnek. Jellemző a sejtmag elváltozása, szétesése néhány sötétén festődő golyócskára. Erős proliferációt találtunk ezen állatok mellékveséjének a reticuloendotheliájában. A sejtek, amelyek elég sok salvarsant halmoztak fel magukba, nagyszámban voltak a sejtoszlás állapotában. A kéregben a lipoidoknak jelentékeny megfogyását mutattuk ki; lehet, hogy ez a tünet, amit már *Kolmer* és *Lucke*<sup>77)</sup> is észlelt állatkísérleteknél, szintén a salvarsan localis hatásával van összefüggésben.

Mikor szövettani vizsgálataink erre az eredményre vezettek, áttanulmányozva az irodalmat, constatáltuk, hogy leletünk összevág *Ullmann*<sup>78)</sup> kórszövettani adataival. Ő nyúlnak injiciált toxicus salvarsan adagokat intravenásan és szintén jellemző dolognak írja le azt, hogy a máj lebenykék szélén körkörös elzsírosodás lép fel a Kupffer-sejtekben és a májsejtekben, valamint a glycogen eltűnése. Azokat a reflexiókat, amelyeket *Ullmann* ezekhez a leletekhez hozzá fűzött (a Kupffer-sejtek mechanikus „védőszerep”-éről stb.), nem írjuk alá. Véleményünk szerint ezt a leletet szintén az magyarázza meg, hogy a lebenyeknek a peripheriáján foglalnak helyet azok a Kupffer-sejtek, amelyek a salvarsan praecipitatumot magukba felhalmozzák, ha már most az adag túlságosan nagy és a Kupffer-sejtekbe túlságosan sok salvarsan rakódik le, létrejön a szövet localis bántalmazása, ami circularis kórszövettani eltérés alakjában kell hogy mutatkozzék a salvarsan praecipitatum elhelyezkedése miatt.

Igen érdekesnek tűnik fel nekünk az a lelet, amelyet annak a veszettségben elpusztult gyerekeknek a májában találtunk,

akinél arsenobenzol-reactionk segítségével sikerült kimutatnunk neoezüstsalvarsan reticuloendothelialis halmozását. Ez a tíz éves lyssás fiú két ízben: 17 és 7 órával a halál előtt 10—10 ctgr. neoezüstsalvarsant kapott intravenasan, tehát tekintélyes adagot. Ennél az esetnél a májsejtekben erős apró cseppes elzsírosodást találtunk. Ez az elzsírosodás pontosan ugyanarra a területre localisálódott, amely területen a Kupffer-sejtekben salvarsan szemcsészet fordult elő. *Azokon a pontokon, ahol legtöbb salvarsan volt a Kupffer-sejtekben, (a venae centrales körül) volt legerősebb az elzsírosodás is. A localisatio megegyezése szembe-ötlő és félreismerhetetlen volt.*

Ezt a szövettani leletet csak kétféleképpen értelmezhetjük. Vagy úgy, hogy *a Kupffer-sejtekbe lerakodott arsenobenzol localisan bántalmazta a szövetet*, hasonlóképpen, mint teszi azt az állatoknál. Ez a következtetés volna a valószínűbb. A másik következtetés lehetne az, hogy nem az arsenobenzol localis szövetbántalmazó hatásáról van szó, hanem az elzsírosodás bizonyos formái a májban a Kupffer-sejtek halmozó működésével szorosan összefüggenek. Ez a lehetőség általános kórszövettani szempontból figyelemre méltó.

A felsorolt kórszövettani adatokból kitűnik, hogy azon *reticuloendothelialis sejtekből kiinduló sajátos mérgező hatás* a typicus kórszövettani jelekkel együtt, amelyre először mi mutattunk rá, a subacut salvarsan mérgezésnél is jól kimutatható szerepet játszik. Bizonyosnak látszik, — kísérletek még nincsenek elvégezve — hogy többszörös injectiok esetében még inkább szerepelhetnek ezek az in situ hatásai a felhalmozott arsenobenzolnak. *Hooper, Kolls és Wright*, továbbá *Kolle* szerint, (idézve *Zieler és Birnbaum*<sup>52)</sup> nyomán) habár ritkán a salvarsan a kísérleti állatoknál icterust okoz. Az előbbi szerzők ezt halálos adagoknál tapasztalták, *Kolle* nagy és ismételt adagok után. Valószínűnek látszik, hogy ez a tünet a leírt kórszövettani elváltozásokkal kapcsolatos. Ami az embert illeti messzebbmenő következtetéseket nem kívánunk levonni a kórszövettani adatainkból. Csupán röviden utalunk arra, hogy *bizonyos klinikai észleleteket a reticuloendothelialis depot-k mérgező hatásával közeljáró gondolat volna magyarázni*. Egy ilyen kérdés volna icterus és exanthemák gyakori együttes előfordulásának (irodalmat lásd *Zieler és Birnbaum*<sup>52)</sup>) oka. Ebben a kér-

désben még *Zieler* és *Birnbaum* is, akik különben meglehetősen skeptikusan nyilatkoznak a salvarsan „*hepatotoxicus*“ hatására vonatkozólag, engedékenyebbek. Azokra az esetekre vonatkozólag, amelyeknél icterus és exanthema egyszerre fordult elő, a következőket mondják (171. l.): „Sie werden zum Teil als ziemlich sichere Zeichen einer toxischen Leberschädigung aufgefasst. Hierfür liegen zweifellos Anhaltspunkte vor, wenn auch keine sicheren Beweise dafür, dass gerade dem Salvarsan stets eine ursächliche Bedeutung zukommt. Denn die meisten derartigen Beobachtungen beziehen sich auf Hg-Salvarsan-Behandlung. Nur liegt der Gedanke einer toxischen Entstehung beider Erkrankungen nahe“. Vizsgálataink eredményei alapján fel lehetne tételezni, hogy az *icterus és dermatitis összefüggése éppen a reticuloendothelialis salvarsan halmozással, specialisan a Kupffer-sejtekben létrejövő halmozással kapcsolatos*. A reticuloendothelben felhalmozott salvarsan, egyfelől mint arsenikalia depot szerepel, másfelől localis bántalmazó hatást fejthet ki, s ennél fogva úgy a dermatitis, mint a májzavarok szempontjából pathogen szerepet játszhatnak. A dermatitisek ezüstsalvarsan kezelés kapcsán általában igen gyakori complicatio (v. ö. *Nathan*<sup>80</sup>) és részben icterussal járnak együtt. Állatkísérleteink szerint és emberi esetünk alapján (neoezüstsalvarsan) valószínű, hogy éppen az ezüstsalvarsan a használatos praeparatumok között a legerősebben halmozódik a reticuloendothelben.

Most, hogy a reticuloendothelialis halmozással kapcsolatos localis mérgezőhatás jellemző képét a kísérleti salvarsanmérgezésnél is megtaláltuk, nem tartjuk lehetetlennek, hogy *más olyan intoxicatioknál is, amelyeknél jellemző lelet degeneratív elváltozás avagy necrosis a májlebenszövetekben: — ez a kép valamiképpen szintén a reticuloendothelialis sejtek működésével, specialisan halmozó működésükkel függ össze.*

## 2. A bőr histiocytáiban létrejövő arsenobenzol-halmozódás jelentőségéről.

A salvarsan derivatumok in situ hatásainak kérdésével kapcsolatban meg kell emlékezzünk azokról a szövettani leletekről, amelyeket arsenobenzol-reactionkkal a kísérleti állatok bőrében találtunk. *Ullmann* adatai szerint, szemben az anorga-

nicus arsennel, salvarsan adagolás után a bőrben nem halmozódik arsen. Salvarsan dermatitisnél *Silberstein*<sup>74)</sup> a bőrben elég sok arsen-t tudott kimutatni (l. még *E. Fr. Müller*.<sup>54)</sup> Nekünk *arsenobenzol reactionkkal sikerült megállapítanunk, hogy egyes derivatumok a capillariseket penetrálják és a bőr reticuloendothelialis sejtjeiben felhalmozódnak*. Sulfoxylsalvarsan intravenás injectioja után, eparséno intravenás és subcutan injectioja után, a test különböző részeiről vett bőrben a reticuloendothelialis halmozásnak igen szép képeit találtuk. Az arsenobenzol készítményeken a bőr histiocyták telve vannak finom fekete szemcsékkel, azok a sejtek is, amelyek közvetlenül az epidermis alatt sorakoznak. Ellenben neoezüstsalvarsan, sulfotreparsen intravenás injectioi után nem láttunk halmozódást bőr-histiocytákban, sem patkánynál. Altsalvarsan intravenás injectioja után. Eparséno-nál a reticuloendothelialis halmozódás a bőrben szinte ugyanolyan erős volt, mint pl. a Kupffer-sejtekben, sőt ami a sulfoxylsalvarsant illeti, az egész reticuloendothelrendszer tekintetbe véve, talán éppen a bőr-histiocytákban volt legerősebb a reticuloendothelialis halmozódás. *Itt egy eddig ismeretlen folyamattal állunk szemben, amely a salvarsan dermatitisekről szóló fejtegetésekben még nem szerepelt*. Ezekből a kísérletekből kitűnik, hogy *jelentékeny különbségek vannak a különböző salvarsan derivatumok penetráló képessége között*, és vannak olyan derivatumok közöttük, amelyek bediffundálnak a bőrbe és felhalmozódnak a histiocytákba. Ezzel kapcsolatban figyelembe kell venni azt a tényt, hogy egyfelől *gyuladósosan, vagy toxicusan alterált szövetek salvarsan permeabilitása fokozott*, másfelől tudjuk a reticuloendothelialis működésre vonatkozó vizsgálatokból, hogy *gyuladósosan vagy másként alterált szövetterületeken a reticuloendothelialis elemek fokozott mértékben fejtenek ki halmozó működést*. A bőrben létrejövő reticuloendothelialis halmozódás jelentőségét arsenobenzol kimutató módszerünkkel lehetségesnek látszik még továbbmenőleg tisztázni. Már most utalnunk kell azonban arra a feltűnő egyezésre, hogy éppen a sulfoxylsalvarsanra nézve jellemző az, hogy különösen cumulatío esetén súlyos dermatitiseket okoz és úgy látszik, hogy az eparsénonál is könnyen lépnek fel dermatitisek (v. ö. *Naegeli*<sup>52)</sup>); közölték már súlyos universalis eparséno dermatitis esetét is.

## IX. Mérgező salvarsan-adagokkal kísérletileg létrehozott purpura cerebri (encephalitis haemorrhagica) értelmezése.

Vizsgálataink arsenobenzol szövettani kimutatására szolgáló módszerünkkel olyan adatokat is szolgáltatottak, melyeket a „salvarsan halál” és typicus kórbonctani alapja: az encephalitis haemorrhagica (purpura cerebri) kérdésének szempontjából figyelembe kell venni.

Arsenobenzol reactionk megmutatta, hogy bizonyos salvarsan derivatumok intravenás alkalmazása után egereknél, patkányoknál az agyban arsenobenzolból álló embolusokat lehet találni a hajszálerekben, vagy praecapillaris erekben, adott esetben pl. eziustsalvarsan injectioja után igen nagy számmal. Ezek a szövettani képek első pillantásra azt a kérdést ébresztik, hogy nincs-e ez a jelenség valami összefüggésben az agyi purpurával?

Az elsők, akik az encephalitis haemorrhagica kérdését kísérletileg próbálták eldönteni és állatkísérleteik alapvető adatokat szolgáltatottak, Marschalkó és Veszprémy<sup>83)</sup> voltak.

Nyulaknak visszerébe alkalisalt salvarsant fecskendeztek mérgező adagban (a Hata által megállapított 0.1 maximalis dosisnál többet pro kgrm.) 1%-os oldatban, hogy lássák, mennyiben lehet állatkísérletben reproducálni az embernél észlelt encephalitis haemorrhagica klinikai és kórbonctani, illetőleg kórszövettani tüneteit. Azok a nyulak, amelyek 0.11—0.12 grm. pro kgrm. alkalisalt salvarsant kaptak visszerbe és 2—2½ nap múlva pusztultak el, az emberhez egészen hasonló klinikai tüneteket mutattak (eszméletlenség, görcsök) és boncletük és a talált kórszövettani elváltozások is egészen megfeleltek annak, amelyet az ember encephalitisénél, specialisan az ők általuk észlelt egyénnél is találtak, amely eset a vizsgálokat e kísérletek végzésére készítette.

Az általuk észlelt 38 éves férfinál, aki 0.53 grm. salvarsant kapott 220 cm. physiologiás konyhasó oldatban intravenásan és az 5-ik napon pusztult el, az agy különböző helyein egészen symmetriásan pontszerű és kissé nagyobb, de pontszerű vérzésekből összetett vérömlenyek voltak láthatók, a hajszálerekben hyalin thrombusok, nagyobb erekben stasis és fali thrombusok. A thrombusok részben vérlemezkékből, részben fibrinből

és több-kevesebb fehér véresejtekkel állottak és a thrombotisalt edények körül és csakis közvetlen közelükben leukocytatömegek látszóttak. A perivascularis lympharések e haemorrhagiás gócok közelében piros vértestekkel pukkanásig meg voltak töltve. Az agy állomány nekrosisa sehol sem volt található, még a thrombotisalt edények körül sem.

Tehát stasis, capillaris thrombusok, haemorrhagiák gyulladásos tünetek nélkül karakterisálták a mikroscopiai képet.

A többi szervek mikroscopi vizsgálata csak szembetűnő vérbőséget tüntetett fel, mely a tüdőben és vesékben formalis stasissá fokozódik, de thrombusok nem voltak sehol.

A 2—2½ nap múlva elpusztult nyulaknál található mikroscopiai kép teljesen megegyező az emberével: stasis, hyalin thrombusok és haemorrhagiák lobosodás tünetei nélkül az agyban, míg egyéb szervekben semmi felemlítésre méltó.

A salvarsanmérgezésben elpusztult nyulaknál talált képet annyira hasonlónak ítélték az emberi encephalitis haemorrhagica-képéhez, hogy a leletet az emberi salvarsan-encephalitis teljes analogonjának véve, levonták azt a következtetést, hogy embernél is valódi salvarsanmérgezésről van szó.

Azt, hogy ilyen tüneti és kórszövettani hasonlóságok vannak a kísérleti salvarsanmérgezés és az encephalitis haemorrhagica között, későbbi vizsgálatok is megerősítették. *Schlossberger* kitűnő referatumban az ezen a téren elért eredményeket a következőkben foglalja össze (153. l.): „Die bei normalen Versuchstieren (Kaninchen, Mäuse, Hunde) nach intravenöser Injektion grosser und sicher toxischer Salvarsanmengen zu beobachtenden schweren Vergiftungserscheinungen bieten, wie insbesondere *Marschalkó* und *Veszprémy*, *Luithlen*, *Mucha* und *Ketron* sowie *Doinikow* (vgl. auch *Ullmann*) feststellten, symptomatologisch (Bewusstlosigkeit, Krämpfe) und pathologisch-anatomisch (vor allem punktförmige Hämorrhagien im Gehirn, Hyperämie und Blutungen in den übrigen Organen) speziell hinsichtlich der Erscheinungen und Veränderungen von seiten des Zentralnervensystems ein ähnliches Bild, wie die beim Menschen in seltenen Fällen zu beobachtende Encephalitis hämorrhagica dar und sind offenbar als Folge einer primären Gefässendothelschädigung durch das in toxischer Menge in den Kreislauf eingeführte Salvarsan zu deuten (vgl. auch *Milian*,



*Girauld und Duret, Milian, Berger, Weyandt, Jacob und Kafka*)". Újabban *Kritschewsky* foglalkozott kísérletileg a kérdéssel és közölt idevágó kórszövettani adatokat tengerimalacra és nyúlra vonatkozólag. Toxicus salvarsan injectiok után ő is hyperaemiásnak találta az agyállomány különböző részeit, az agyhártyákat, a plexus chorioideust és vérzéseket mutatott ki különböző agyrészletekben és a canalis centralisban. Thrombusokat nem talált épp úgy, mint annak idején *Doinikow* sem; akkor sem, ha az állat történetesen 20 óráig életben maradt; ami a stasisokat illeti, ezek gyakoriak voltak az agyban épp úgy, mint a parenchymás szervekben. A többi szervekre vonatkozó adataiból kiemeljük azt, hogy a májban, a vesékben, mellékvesékben, gyomor és bélfalban egyéb eltéréseken kívül rendszeresen talált hyperaemiát és számos vérzést; míg ezekben a szervekben a kórszövettani elváltozások igen változó erősségűek voltak, a tüdőben a szöveti elváltozások mindig legnagyobb intenzitással mutatkoztak. Egyes esetekben *Auer-Lewis*-féle phenoment talált; az összes különböző kaliberű erekben a vérbőség legerősebb foka, nagyszámú vérzés, némelykor thrombusok voltak jelen; a nagy erekben az adventitia némelykor erősen fellazult és oedemásan átvődött volt, az alveolusok oedema folyadékkal, vagy vérrel teltek; az oedematosus folyadék, vagy vér mennyisége olyan sok lehet, hogy az alveolus falak elszakadnak és kiterjedt üregek keletkeznek.

Az ismeretek mai állása mellett a salvarsan-purpura pathogenesisének kérdése két részletkérdésre oszlik. Az egyik kérdés az, hogy mi az értéke a kísérletileg normalis állatokon toxicus salvarsan adagokkal előidézhető képnek az emberi purpura cerebri megmagyarázása szempontjából? — elfogadható analogiaról van-e szó, vagy csak felszínes hasonlóságokról? A másik kérdés az, hogy *miért okoznak toxicus salvarsan adagok a kísérleti állatoknál hasonló tüneteket és hasonló kórszövettani képet, mint embernél az intravenás salvarsan applicatióval kapcsolatosan előforduló purpura cerebri?*

Ami a második kérdést illeti, úgy találjuk, hogy az arsenobenzol reactionkkal végzett vizsgálataink olyan adatokat szolgáltatnak, amelyeket ennek a kérdésnek az eldöntésénél értékesíteni lehet és figyelembe kell venni.

Vizsgálataink kimutatták, hogy a salvarsan, ezenkívül az

ezüstsalvarsan, a neoezüstsalvarsan, továbbá különösen concentrált oldatban a neosalvarsan is, a kísérleti állatoknál a véráramba fecskendezve praecipitatumot képeznek s e praecipitatum részben nagyobb rögökből áll, amelyek az erek lumenében fenn akadnak. Intravenás injectio esetén különösen az elsősorban említett derivatumoknál rengeteg embolus, mely intensiv salvarsan reactiot ad, akad fenn a kisvérkörben, de bejutnak az embolusok az agyba is és pl. toxicus salvarsan, vagy ezüstsalvarsan adagok után, nagy számban lehet azokat látni különösen az ágyalap ducainak hajszálereiben és praecapillarisaiban. Ennek a szövettani leletnek velejárója a typicus anaphylactoid salvarsan shock, amely vagy pillanatok alatt öl, vagy elhúzó-dóbb formát mutat; megfelelőleg csökkentett adag mellett mindenestre ez utóbbi alakban jelentkezik.

Már most, ha tekintetbe vesszük azon typicus kórszövettani leletet, amelyet állatoknál olyankor lehet találni, ha *anaphylactoid shock* miatt pusztultak el, amely shock-ot valamely durva elosztású anyagnak a véráramba fecskendezése útján idéztek elő, akkor arra az eredményre kell jutnunk, hogy *ha egyszer a salvarsan olyan módon viselkedik a vérkeringésben, mint ahogyan azt arsenobenzol reactionk megmutatta, akkor úgyszólván előrelátható az, hogy túlságosan nagy adagok esetén a szervezetben fel kell, hogy lépjenek olyanforma kórszövettani elváltozásoknak, mint amilyenek ténylegesen észleltek.*

Összehasonlításra alkalmas adatokat bőven találunk *Lumière*-nél,<sup>14)</sup> aki az anaphylactoid shock-ban elpusztult állatok (tengerimalac) kórszövettani leletét is ismerteti. Az anaphylactoid shock-ot baryt suspensionak, vagy pedig színes suspensionak: berlinikék, vagy szén suspensionak, intravascularis befecskendezése útján váltotta ki, hogy az idegen anyagot az erekben látni lehessen. Miután ezek az anyagok oldhatatlan, chemiailag passiv anyagok, az anaphylactoid shock-ot ezuttal, amint *Lumière* is hangsúlyozza, kizárólag physikai momentumokra kell visszavezetni.

*Lumière* vizsgálatai szerint azok a szöveti laesio, amelyek ilyen anaphylactoid shock-ok után észlelhetők, éppen olyanok, mint azok, amelyeket valódi anaphylaxias shock után lehet találni. Valódi anaphylaxiás peracut shock-nál, mikor a

halál néhány perc alatt bekövetkezik, az agy erősen vérbő és legtöbbször ott vannak a kis vérzéses udvarok; ezenkívül előfordulhat, hogy az oldalgymrokban vérömleny van. Ha a reinjiciált antigen adag eléggé csökkentett, úgy, hogy az állat nem múlik ki rövid idő alatt, csak erős capillaris dilatatiót lehet találni. Anaphylactoid shock-oknál, amelyeket a vérbe fecskendezett praecipitátumok provokálnak, a cerebreális laesiók ugyanezek. „Qu'il s'agisse d'anaphylaxie proprement dite ou de chocs anaphylactoides provoqués par des précipités flocculés inertes, les lésions cérébrales sont les mêmes. Les floccults colorés, comme le carbone porphyrisé ou le bleu de Prusse, se retrouvent dans les capillaires des centres, avec de petites hémorragies, si la dose a été rapidement mortelle. Pour les quantités plus faibles, la présence du flocculat dans les vaisseaux peut encore être décelée, sans autre trouble apparent qu'une dilatation vasculaire superposable à celle de l'anaphylaxie vraie". (*Lumière*,<sup>14</sup>) 171—172. l.) Ami a többi szerveket illeti: *Lumière* szerint a heves, anaphylaxiás, vagy anaphylactoid shock rendes kísérője a kiterjedt vérzések a vesében, melyek intertubularis és intraglomerularis elhelyezkedésűek, hasonlóképpen hyperaemiás és vérzéseket mutat az emésztőcsatorna falzata; a tüdőben, ha a shock néhány percen belül halálosan végződött, nem tapasztalt csak vérbőséget vérzések nélkül, ha a halál csak órák múlva következett be: hepatitis rubra-t, ha még később következett be: többé-kevésbé kifejezett atelectasiát talált.

*Lumière* szerint a messzemenő hasonlóság a valódi fehérje-anaphylaxiás shock és a praecipitátumok által kiváltott anaphylactoid shock-ok között egyáltalában és specialisan a kórszövettani lelet tekintetében azon alapul, hogy az antigen reinjectiojakor is praecipitatum és flocculusok képződnek a vérkeringésben és ez okozza physical úton a shock-ot. Ez a felfogás nem vág össze a ma uralkodó felfogással az anaphylaxias shock mechanizmusára vonatkozólag, mert ezidőszert a szerzők többsége inkább a cellularis anaphylaxia elmélet alapjaira helyezkedik. Mindazonáltal annyit kétsógen kívül meg lehet állapítani, hogy az antigen reinjectioja egy hasonló reactiót vált ki a szervezetben, mint ezek a praecipitátumok: egy szélsőséges intenzitású vasomotoricus reactiót, mondhatni explosiót. Az észlelt laesiók: az excessív vérbőség, a vérzések is ezzel vannak kapcsolatban.

Ezen összehasonlítások alapján levonhatunk egy következtetést arra vonatkozólag, hogy miért találhatunk toxicus salvarsan adagok injectioja után a kísérleti állatoknál az agyban hasonló képet: erős hyperaemiát és vérzéseket, mint em-

beri salvarsan encephalitisnél? Láttuk, hogy ha a vérkeringésbe nagyobb mennyiségű durva praecipitatum tódul be, anaphylactoid shock jön létre és az agyban és a többi szervekben is nagyfokú hyperaemiát és vérzéseket lehet találni. Ám vizsgálataink kimutatták, hogy a salvarsannál és bizonyos derivatumainál is ugyanez történik intravascularis injectio esetén a vérkeringésben: durva praecipitatum keletkezik a vérben, salvarsan embolusok az erekben és anaphylactoid shock jön létre, amely vagy azonnal öl, vagy elhúzódóbb formát ölt és a tünetek között ott vannak a „cerebralis” tünetek: a coma, epileptiformis görcsök. Adva lévén hasonló okok, eleve várni lehet a hasonló következményeket is: a typicus kórszövettani elváltozásokat, a nagyfokú hyperaemiát és vérzéseket az agyban, a splanchnicus területén stb., szóval éppen olyanforma képet, amilyent ténylegesen találni lehet. Ilyenformán — és éppen ezt akartuk kimutatni — mikroszkopos vizsgálataink nemcsak érthetőbbé teszi azt, hogy olyan eltérések a szervekben, amilyeneket észleltünk, létrejöhetnek salvarsan derivatumok intravascularis befecskendése után a kísérleti állatoknál, hanem az arsenobenzol reactioval de facto kimutatott viselkedése ezeknek az anyagoknak a szervezetben egyenesen involválni látszik ezeket a következményeket.

Tekintetbe kell venni még azt is, hogy a salvarsanból képződött praecipitatum nem egy egészen oldhatatlan termék, és az erek lumenébe fennakadva az érfalat bántalmazhatja.

*Lumière* adatai szerint egy oldhatatlan, chemiailag passzív csapadék suspensiójából (vagy a reinjectionál az antigenből) a bal szívbe, vagy a carotisba eszközölt injectio esetén kisebb mennyiség szükséges ahhoz, hogy letalis shock következzen be, mint intravenas injectio esetén; mert az utóbbi esetben a tüdő hajszáleres hálózata a flocculusok egy részét visszatartja, úgy hogy nem juthatnak el az agyba, ahol a shock-ot kiváltó hatásukat szerinte kifejtik. *Lumière* szerint ugyanis a keringő vérbe fecskendezett praecipitatumok a shock-ot centrálisan váltják ki a központi idegrendszer erei endotheljének mechanikai izgatása útján. Ezt a nézetét külön kísérletekkel is próbálta igazolni; így vizsgálatai szerint a carotisok előzetes lekötésével az anaphylactoid, vagy anaphylaxiás shock-ot, bizonyos esetekben, meglehetősen gátolni vagy legalább is jelentékenyen enyhí-

teni lehet és véleményében megerősítették azok a kísérletek is, amelyeket lefejezett állatokon végzett.<sup>85</sup> E nézet értelmében tehát a legnagyobb és döntő fontossága volna azoknak az embolusoknak, amelyek az agyi erekben keletkeznek. Ezek a kísérletek tengerimalacokon végeztek, *Lumière* azonban, mint általános érvényű törvényszerűséget állítja be, hogy az anaphylactoid és anaphylaxias shock kiváltásának a színtere az agy. Bár mi ezt az általánosítást nem tartjuk jogosultnak, mert az egyes állatfajok között nemcsak elképzelhetők, de amint az más vizsgálatokból kétségtelenül kitűnt, vannak is lényeges különbségek a shock-ok mechanizmusa tekintetében, mindazonáltal abban aligha lehet kételkedni, hogy az agy egy olyan szerv, amelyben, ha többszörös embolusképződésre kerül sor, ennek a ténynek a jelentőségét a toxicitás szempontjából emi-nens fontosságúnak kell ítélnünk, különösen ha ezeket az embolusokat egy olyan anyag alkotja, amely localis szövetbántalmazó hatást fejthet ki.

Arsenobenzol embolusok képződése az agyban egy olyan tény, amelyet nem szabad figyelmen kívül hagyni akkor, midőn azon „cerebralis“ tünetek okait kutatjuk, amelyek toxicus salvarsan adagok után a kísérleti állatoknál fellépnek. *Az a lehetőség, hogy az agyban salvarsan embolusok képződnek és ez szerepel a toxicitásban, mindeddig vajmi kevés méltánylásban részesült.* Még a savanyú salvarsan oldatnál sem számoltak eléggé ezzel a lehetőséggel, holott a savanyú salvarsan oldat serummal összekeverve azonnal durva csapadékot képez úgy, hogy ennél a derivatumnál elejétől fogva mindig világos volt az, hogy intravenás bevitelénél csapadék képződik a vérben. Pl. nem ad helyes képet a valóságos viszonyokról *Schlossberger* referatuma sem. „Wie *Joseph* durch Tierversuche (Hunde und Kaninchen) feststellen konnte, finden sich die Präcipitate nach intravenöser Einspritzung saurer Salvarsanlösungen nur in dem Blute des rechten Herzens und den Lungenarterien, nicht aber im Blute des linken Ventrikels, was darauf hindeutet, dass die Niederschläge in den Capillaren des Lungenkreislaufes zurückgehalten und abgelagert werden. Während demnach arterielle Embolien durch intravenös injizierte Lösungen des Dichlorhydrates im grossen Körperkreislauf nicht zustande kommen können, ist jedoch anzunehmen, dass es durch die Sal-

varsanniederschläge zu einer teilweise Verlegung der kleinen Lungenarterien, d. h. zu Lungenembolien kommen kann. Darauf deuten auch die Beobachtungen *Miesseners* hin, der bei den von ihm mit sauren Salvarsanlösungen behandelten Rindern unter anderem starke Atemstörungen feststellen konnte. *Nach der Injektion alkalisierter Salvarsanlösungen (Mono- oder Dinatriumsalz) besteht im allgemeinen die Gefahr der stärkeren Präcipitatabildung und dadurch der Capillarembolie nicht*. (137. 1.) *Ezzel szemben mikroskopi vizsgálataink ad oculos demonstráltak azt, hogy a dichlorhydratnál toxicus adag után, egérenél és patkánynál nagyszámú salvarsanembolus dugaszolja el az agy hajszálereit és praecapillariscuit, sőt számos embolust lehet találni az agyban az ezüstsalvarsanok, az alkalizált salvarsan, sőt néha a neosalvarsan acut letalis adagai után is; ami meg a tüdőt illeti, ebben az emboliának meglepően gazdag képeit találhatjuk.*

E fejtegetések talán valamivel világosabbá teszik azt, hogy a kísérleti salvarsan mérgezésnél miért lehet hasonló tüneteket és hasonló kórszövettani képet találni, mint a purpura cerebrinél.

Megállapításainkból ezuttal nem kívánunk következtetést levonni az emberi cerebralis salvarsan purpura okaira vonatkozólag. Ahhoz, hogy ilyen következtetést levonhassunk, ki kellene terjeszkedjünk előbb arra a kérdésre, hogy vajjon a purpura cerebri ugyanaz-e, mint a normális állatoknál kísérletileg létrehozható kórkép. Ez a kérdés azonban kívül esik vizsgálataink körén. Másrészt ezideig szövettani salvarsan reactionokat még csak két emberi esetben volt módunkban alkalmazni; ahhoz pedig, hogy egy ilyen kérdéshez hozzászólhassunk, bővebb ismeretekre volna szükségünk a salvarsan derivatumoknak az emberi testben való viselkedésére vonatkozólag. Tanácsosabbnak látjuk bevárni azokat a tanulságokat, amelyeket arsenobenzol reactionknak emberi esetekben való ismételt alkalmazásától várunk.

## Összefoglalás.

Megvizsgáltuk, hogy azon histochemiai eljárást, melyet chemotherapiás arsenobenzol (Asb.) derivatumoknak szövetekben való kimutatására kidolgoztunk, mennyiben lehetne alkalmazni *a mérgező hatások tanulmányozására és ezek okainak kivizsgálására?*

Egerekben összehasonlító histochemiai és toxicológiai vizsgálatokat végeztünk a következő készítményekkel: Savanyú és alkalizált Salvarsan, Silber-salv., Neosilber-salv., Neo-salv., Formaldehyd-sulfitsalv., Sulfoxyl-salv., Eparséno, Adsalyt.

Az Asb. derivatumok méreghatásának sajátoszerű természeté magyarázza azt, hogy ez esetben igen célravezetőnek bizonyult optikai-histológiai methodikával közeledni egy toxicológiai témához. Kitűnt, hogy különösen a heveny mérgezési tüneteknek olyan oka van, amelyet, a histochemiai módszerrel, optikailag demonstrálni lehet.

A histochemiai módszer a heveny méreghatásnak, a jellemző Asb.-shock-nak souverain vizsgáló módszere.

### **Asb.-derivatumok heveny mérgező és letális hatása, vérpályába fecskendés esetén. Az Asb.-shock.**

Különböző származékokat, különféle oldatokat injiciáltunk. Valahányszor tipikus shock, ill. shock-halál lépett föl, mindannyiszor ugyanazt a jellemző képet mutatta az Asb.-reactio a szervekben: nagyszámú Asb.-embolus a kisvérkörben, elég sok az aorta hajszálérterületén, nagyfokú halmozódás a RE.-parti sejteiben. Tehát az kellett történnie, hogy az Asb. a vérbe jutva rapid dispersitáscsökkenésen és flocculation ment keresztül. Következtethetjük ebből, hogy *a kísérletezők előtt jól ismert Asb.-shock-ot az okozza, hogy bizonyos Asb. oldatok a vérben rapid praecipitációt szenvednek és így nagy mennyiségű, durva eloszlású, oldatlan materia tódul be a keringésbe.* A histochemiai Asb.-kimutatás közvetlenül és világosan demonstrálja a shock és shock-halál okait, szemmel láthatóvá teszi ezeket az okokat, mégpedig magában a szervezet belsejében: egy oly teljesítmény, amit az eddig methodikával nem lehetett elérni s amely új kísérleti lehetőséget nyújt méregtan vizsgálatára.

Az, hogy ami shock esetén az Asb.-reactioval látható a testben, valóban maga a hatalmas mérgező factor, önmagában is világos. Ha csak a rengeteg Asb.-embolust vesszük is tekintetbe, mechanikus keringési akadályoknak, durva endovasculáris insultusok lehetőségének olyan halmaza áll ilyenkor előttünk, hogy az acut shock vagy shock-halál már ezzel is teljesen megmagyarázhatónak tűnik fel. De bizonyítja a histologiai lelet és a heveny tünetek causalis összefüggését biológiai és histochemiai vizsgálatainknak egy egész sora, melyek során sikerült az eloszlás és hatás összefüggését nyomon követni.

Kísérletsorozatban vizsgáltuk, hogy különböző derivátumoknál milyen következménnyel jár a túllépése a dosis toler. max.-nak (azon legnagyobb adag, mely rendszerint még később sem vezet halálra). Kitűnt, hogy egyes derivátumoknál már a maximális tűrhető adag injectioja vége felé heveny intolerantia-tünetek jelentkeznek, a határérték kismérvű túllépése esetén pedig szabályszerűleg tipikus letális shock lép fel (Altsalvar-san, Silber- és Neosilbersalv.). A histologiai leletekkel való összehasonlításnál kitűnik, hogy éppen azon Asb.-ok viselkednek így, amelyek sok embolust és nagy R. E.-depot-kat képeznek, tehát erősen praecipitálnak a vérben. Viszont más derivátumoknál a maximalis tűrhető adagnak akár kétszeresét is be lehetett adni, anélkül, hogy közvetlenül az injectio után valami intolerantia-tünet (shock) mutatkozott volna, csak később pusztultak el az egerek (Eparséno, Arsalyt). Ezek a praeparatumok éppen azok, amelyek absolute nem praecipitálnak a vérben, a histochemiai vizsgálatok szerint.

Asb.-oknál shock nem azért jön létre, mert Asb. az, amit befecskendezünk, hanem azért, mert nagymennyiségű csapadék tódul a keringésbe. A shock pusztán a dispersitáviszonyokkal függ össze, physikai-mechanikai okok szerepelnek kiváltásában. Kimutattuk, hogy valahányszor Asb.-shock jön létre, az az eset forog fenn, hogy oldatlan praecipitatum tömeg lepi el a circulatiót. Viszont bebizonyítottuk azt is, hogy ha egyszer hasonló formában nagymennyiségű csapadéktömeg betódul a keringésbe, egészen hasonló shock lép fel, ha az anyag, amiből a praecipitatum képződik nem is Asb., hanem pl. egy organikus festék. Benzopurpurin, azokék, amint kimutattuk, egészen analog módon oszlik el a testben, mint pl. az Asb.- vagy Silbersalv.



Ha intravenás befecskendés esetén embolusképződésnek, R. E.-ialis halmozódásnak kb. ugyanazon foka constatálható mikroskoppal, mint ezen Asb.-ok shock-dosisai után, teljesen analog shock-ot, ill. shock-halált lehetett tapasztalni. Ha ellenben ugyanazon festéksorozatból olyanokat vettünk (trypankék, vörös), amelyekben több  $\text{SO}_3\text{Na}$  csoport van és ennél fogva ezek a vérben nem csapódnak ki, aequivaléns dosisan a shock nem jelentkezett. A shockért pusztán a praecipitatum volt felelős.

Azon összefüggések alapján, amelyeket az Asb.-derivatumok vegyi szerkezete és a humoralis praecipitatio közt korábbi vizsgálatainkkal kiderítettünk, mondhatjuk, hogy végső elemzésben az acut Asb.-shock oka a dioxydiamidoarsenobenzol, ill. az ezüstdioxydiamidoarsenobenzol *gyenge* savi, illetőleg basisos természete, minek következtében erős basissal, illetőleg savval labilis, hydrolysaló sókat képez s ennél fogva a injiciált oldatokból a vérben oldatlan Asb.-componens hasad le. A szervezet részéről a shock létrejöttében, mint döntő jelentőségű factor, a vér elektrolitmilieuje szerepel.

#### A szövettani Asb.-kép és az Asb.-ok „méregtelenítése.”

Ha helyes az az állításunk, hogy a heveny shock hatás a gyors R. E.-ialis halmozással egybekötött Asb.-embolus képződésen alapul, akkor a shockot meglehet akadályozni, illetve enyhíteni lehet, ha a humoralis praecipitatót sikerül megszüntetni, vagy enyhíteni. Tényleg sikerült kísérletileg bebizonyítanunk, hogy lehetséges dolog a praecipitatót meggátolni s akkor a shock is elmarad és a praeparatum toxicitása jelentékenyen csökken. A humoralis praecipitatum keletkezésében döntő szerepe van a vér electrolyt milieujének. Tehát adva van a méregtelenítésnek egy physikochemiai lehetősége: *védőcolloiddal* kiküszöbölni az electrolytok hatását. Kimutattuk, hogy *gelatina*, dinatrium- és silbersalv.-nál mint védőcolloid hat. In vivo pedig, amint a histochemiai reactioval kimutattuk, oly módon hat, hogy embolusok egyáltalán nem képződnek a R. E. halmozás pedig órák hosszáig nem jelentkezik. A heveny halálos shock különösen acut letalis adagra ezúttal elmarad. Dinatrium salv.-nál már *Oliver* és *Yamada* tapasztalták nyúlkísérletekben, hogy gelatina a heveny letalis shock-ot eliminalja és a mérgező hatás

ca. 40 %-al csökken. A hatás magyarázatát azonban nem talál-  
ták meg, mert nem volt eszközük arra, hogy demonstrálják:  
mi történik a szervezet belsejében? Szerintük a hatás abban áll,  
hogy a gelatina megszünteti a vörösvértestek agglutinatioját  
toxicus adag esetén. Ez nem áll: az oldatlan Asb. componens  
lehasadását szünteti meg, a humoralis praecipitatum képződést.

Imeretesen állatkísérletekben és a klinikumban is bevált  
mód: *cukrokkal* méregteleníteni Asb.-okat; ez a tapasztalat sze-  
rint különösen épen a heveny shock-hatásokat szünteti. Histo-  
chemiai reactionkkal egy stabil cukor-salvarsan-vegyület:  
Eparséno esetében sikerült szövettanilag kimutatnunk, hogy mi-  
ben találja magyarázatát a cukor-salvarsan combinatiók csekély  
toxicitása, különösen ami heveny intolerantiatünetek hiányzását  
illeti. Míg a dioxydiaminoarsenobenzolnak úgy chlorhydratjai-  
ból, mint Na.-sóiból egér vérkeringésében pillanatnyilag bősége-  
sen hasad le oldatlan Asb. componens, mely aztán erekben fenn-  
akad, illetőleg R. E.-ben rakodik le shock egyidejű jelentkezése  
mellett, addig Eparséno-nál, amely *ugyanazon törzsvegyület-  
nek* cukorszármazéke, vizsgálataink szerint embolusok  
egyáltalán nem képződnek, R. E.-alis halmozódás órák alatt ki-  
fejlődő és csak minimális mértékű. A szövettani leletnek meg-  
felelően heveny shock-hatást sem tapasztaltunk még az egyál-  
talában eltűrhető adag kétszeresének befecskendésére sem. E  
szövettanilag illusztrálható kedvező méregtani viselkedés sze-  
rintünk azon alapul, hogy az Eparséno molecula nagyon stabil,  
anorganicus serumban (1 %-os normosal) nem csapódik ki,  
ugyanezen alapon a vérben sem. Következtetjük, hogy általában  
cukrok méregtelenítő hatása a heveny méreghatásokra vonat-  
kozólag azon alapul, hogy az Asb. moleculát stabilisálják, más-  
különben kicsapódást előidéző agensekkel szemben, amilyen a  
vér is, a szert a vérkeringésben oldatban marasztalják, míg  
különben a molecula labilitása és hydrolysáló oldatok esetén  
oldatlan Asb.-componens lehasadására nagyfokban alkalom  
van. Ugyanezen oknál fogva shock-ellenesen érvényesülhet a  
molecula szerkezetének másféle megváltoztatása is, pl. a  
dioxydiaminoarsenobenzol sav-charakterének fokozása *savi  
csoportok bekapcsolása* útján. A Na.-sói az ilyen savanyú oldal-  
láncokkal substituált Asb.-oknak (neosalv., formaldehyd-sulfit-  
salv.) hydrolysisre nem hajlamosak és humoralis stabilitást

nyernek: a vér felveszi azókat anélkül, hogy kicsapódnának, vagy legalább is jelentékenyebb mértékben praecipitálnának.

Állatkísérleteink alapján valószínű, hogy dinatriumsalv.-silber- és neosilbersalv. esetében gelatináhozátétel embernél is méregtelenítőleg hatna, esetleg így egyszersmind concentráltabb oldatokat is lehetne alkalmazni. Utalunk arra, hogy vizsgálataink szerint bismethylaminotetraminoarsenobenzol carbinatja (Arsalyt) egyáltalában nem praecipitál a vérben, tehát indokolt volna kísérletet tenni még más sodával, vagy bicarbónattal oldható Asb.-okkal (m-diaminok) is.

Az acut Asb.-shock nem specificus Asb. hatás. Analog shock tünetek mindig fellépnek, valahányszor durva dispers oldatlan anyag tódul be a keringésbe. Ezt anaphylaktoid-shocknak szokták nevezni s ebben az értelemben az Asb.-shock is az. Ennélfogva jelentkeznie kell azon törvényszerűségeknek is, amelyek ilyen anaphylaktoid shock-ra általában jellemzők. Különböző anyagokat illetőleg ismeretes, hogy minél gyorsabban, vagy minél nagyobb concentrációban fecskendezik be az anaphylaktoid-agenst, annál hevesebb lesz a shock. Ez a tünetmenny megvan Asb. derivatumoknál is, de igazolni kellett azt, hogy a tünetmenny a humoralis praecipitációval függ össze. Ezt szövettani alapon igazoltuk, kimutatván, hogy ez nem mindegyik praeparatumnál van így, csak azoknál, amelyek kifejezetten praecipitálnak a vérben; ellenben absolut nem praecipitáló derivatumoknál hiányzik: pl. eparsénót, arsalytot, giganticus adagban is igen töményen és gyorsan is lehet injiciálni letalis shock fellépése nélkül. Továbbá kimutattuk, hogy concentráltabb oldat esetén durvább praecipitatum képződik a vérben. Az injectio gyorsasága és a concentratio növekedése nem azért fokozza a toxicitást, mert az időegységben több Asb. jut be a keringésbe, hanem azért, mert több (és durvább) *praecipitatum* jut be a keringésbe.

Egy másik tünetmenny, amely hasonlít más anaphylaktoid agenseknél is előforduló tünetményekhez az előrement kis adagok védő hatása.

**A szövettani Asb.-kép és az antianaphylaxiára emlékeztető  
tünetmények.**

*Danysz* és különösen *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold* kimutatták, hogy előzetes kis Asb. adagok állatkísérletekben megvédenek későbbi abszolút halálos adagokkal szemben. Klinikai észleletek ugyanezt látszanak igazolni.

Megvizsgáltuk a következő kérdéseket:

1. Miért fordulnak elő védelmi tünetmények Asb.-oknál?
2. Mi az oka annak, hogy különböző derivátumoknál a védelem tünetménye különböző mértékben kifejezett?

Ad. 1. A védelmi tünetmény Asb.-oknál a humoralis Asb. praecipitatio miatt fordul elő. A legkülönbözőbb anyagok durva dispers állapotban a vérkeringésbe betódulva shockot váltanak ki s ezen shockokra jellemzők ilyen védelmi tünetmények (*Lumière*). Szövettanilag kimutatták, hogy bizonyos Asb.-oknál intravenás befecskendés esetén pillanatok alatt Asb.-embolusokkal telnek meg a hajszálerek és praecipitatummal telik meg a R. E. is, tehát fennforog az az eset, hogy idegen anyag durva dispers állapotban tódul be a keringésbe. Kimutattuk azt is, hogy épen ez váltja ki a shock-ot. Tehát következésképpen fel kell, hogy lépjenek azok a tünetmények is, amelyek durva dispers anyagok által kiváltott shock-okra jellemzők és ilyen a védelem tünetménye is.

Ad. 2. Ha az előbbi pontban kifejezett következtetés áll, akkor a védelem tünetménye különböző mértékben kell jelentkezzen a különböző praeparátumoknál. Vizsgálataink ugyanis bebizonyították, hogy nagy eltérések vannak ezek között a humoralis praecipitatio, embolusképződés és R. E.-ialis halmozódás tekintetében. *Kolle és társai* adatai összeillenek a kifejtett felfogással. Adataik szerint sulfoxylsalvarsannál alig mutatkozik valami védelem, neosalvarsannál már inkább, altsalvarsannál kifejezetten, silbersalvarsannál maximálisan érvényesül. Histochemiai reakciónk kimutatta, hogy ugyanezen sorrend áll a humoralis viselkedés tekintetében is: a sulfoxylsalv. nem, a neosalvarsan kevésbé, altsalv. kifejezetten, silbersalv. pedig hatalmas mértékben képez praecipitatumot a vérben. Védelmi tünetmények Asb.-oknál oly fokban szerepelnek, amilyen fokban humoralis praecipitatio és ezáltal kiváltott shock szerepel az illető készítménynél.

Egérnél ha egy Asb. készítménynél a humoralis praecipitatio erős, ez jelentékenyen kisebbíti az illető készítménynél a tolerabilitást, mert physikai-mechanikai „méreg“ hatása mintegy ráadásul hozzáadódik a minden Asb. származéknál meglévő és az Asb. biochemiai méregtermészetével kapcsolatos mérgeghatáshoz. Oly praeparatumoknál, amelyeknél a praecipitatio igen nagyfokú (dichlorhydrat- és silbersalv.) a dos. tol.-maxim. értéke aránylag legkisebb, míg a nem praecipitáló praeparatumok közt igen magas értékeket találhatunk (sulfoxyl- és formaldehyd-sulfil-salv.). Oly nagy adagokat, mint az utóbbiaknál lehet, nem lehetne injiciálni akkor, ha e készítmények praecipitalnának a vérben.

#### **Angioneurotikus tünetcsoport (nitritoid krízis).**

Miután a kísérleti állatoknál a heveny mérgezési tüneteket a histochemiai Asb.-reactio segítségével messzemenőleg sikerült megmagyaráznunk és a humoralis praecipitatio-ra visszavezetnünk, megkíséreljük ezek eredményeit értékesíteni az emberre vonatkozólag is. Vizsgáltuk, hogy vajon embernél intravénás salvarsan injectioval kapcsolatos peracut vasomotoricus jelenségek (angioneuroticus tünetcsoport-nitritoid krízis) nem-e szintén ugyanezen okra: humoralis praecipitatio-ra vezethetők vissza.

Az, hogy humoralis dispersitascsökkenés Asb.-nál egyáltalában előfordul embernél is, következtethető abból, hogy viszonylag jelentékeny R. E. halmozódást már embernél is kimutathattunk.

Abból indultunk ki, hogy a heveny intolerantia tünetek fellépése függ az Asb. készítmény kvalitásától. Megvizsgáltuk a statisztikai adatokat, hogy nem-e az derül ki belőlük, hogy leggyakrabban vagy legsúlyosabb shock-tüneteket épen azok a derivatumok okoznak, amelyek az állatoknál leginkább praecipitalnak? Az embereken tett észleletek alkalmatlan statisztikát adnak, mert heveny zavarok jelentkezését technikai fogásokkal mindenáron megakadályozni igyekeznek. De annyit constátálni lehet, hogy heveny intolerantia tünetek leginkább a dichlorhydratsalvarsannál, silber- és altsalvarsannál fenyegetnek, amelyek a vizsgált állataink vérében is legerősebben praecipitalnak.

— Másodszor azzal lehet föltevésünket támogatni, hogy a heveny krízis föllépésében ugyanazon sajátos törvényszerűséget lehet felismerni, mint a kísérleti állatok salvarsan-shock-jánál, utóbbinál pedig kimutattuk az összefüggést a humoralis praecipitatioval. Így kiterjedt tapasztalat bizonyítja, hogy krízis annál gyakrabban és annál súlyosabban lép fel, minél töményebb az oldat és minél gyorsabban történik az injectio. Ezeknek a tényezőknek a befolyása, amint megállapíthatjuk, épen azoknál a derivátumoknál evidens (dichlorhydrat-, silber-, alt- és alkalisalt salvarsan), amelyek állatkísérleteinkben gazdag emboliát, erős reticuloendothelialis halmozódást mutatnak, tehát a vérben praecipitalnak.

A többi derivátumoknál, amelyek nem praecipitalnak, a concentrationnak és a befecskendés gyorsaságának nem lehet káros befolyása, hiszen azoknak nagyon tömény alkalmazása a praxisban bevált. Föltevésünk mellett szól a gyakorlat abban a tekintetben, hogy a különböző derivátumokat hogyan oldják intravenás beadáshoz: bizonyos derivátumok esetében (salvarsan, dichlorhydrat vagy natriumsó alakjában, ezüstsaltvarsan, kevésbé neoezüstsaltvarsan) a tapasztalat megmutatta, hogy oldásra nagy folyadékquantumot kell venni, máskülönben különösen gyors injectio esetén heveny zavarok fellépnének. Viszont vannak olyan derivátumok (sulfoxylsaltvarsan, neosaltvarsan, arsalyt), amelyeket általában igen tömény oldatban alkalmaznak, mert ennek káros hatását nem tapasztalták.

Szövettani leleteinkkel való összehasonlításból kitűnik, hogy az előbbi csoportban épen azok a derivátumok szerepelnek, amelyek az egérnél erősen praecipitalnak a vérben s ennél fogva tömény oldatban halálos shock-ot okoznak. Viszont a második csoport olyan derivátumokat foglal magába, amelyek az egerek vérében nem praecipitalnak s ennél fogva, amint kimutattuk, töményebb oldatban nem ártalmasak.

Nagy valószínűséggel következtethetjük ebből, hogy a főt megjelölt derivátumokat embernél is azért szükséges nagy hígításban alkalmazni, mert ezek a vérben praecipitalnak, míg a derivátumok másik csoportját egyáltalában azért lehetséges tömény oldatban alkalmazni, mert azok az ember vérkeringésében nem praecipitalnak.

Mindebből kitűnik, hogy heveny vasomotoricus zavarok fellépésének körülményei mindenképen visszatükrözik azokat a szabályszerűségeket, amelyeket egerek heveny Asb. shock-jánál megállapítottunk, — ennél fogva jogos következtetés, hogy a heveny zavarokat embernél is azonos ok: humoralis praecipitatio váltja ki.

Heveny zavarok fellépésére e mellett az egyén reactio-készsége is befolyással van.

Magyarázatunkat támogatja az, hogy különböző durva dispersiók (colloid fémek, festékek stb.) intravenás injectioja hasonló vasomotoricus zavarokat vált ki.

Azt, hogy humoralis Asb. praecipitatio a R. E. hirtelen megterhelése által okozza-e a zavarokat? vagy másként és az, hogy mennyiben szerepel capillaris embolusképződés a különböző derivatumoknál? — egyelőre nem dönthető el.

#### **A szövettani Asb. képek és a retentio mechanizmusa.**

A R. E. halmozás egyik jelentékeny tényező az Asb.-ok retentioja és többszörös injectio esetén cumulatioja terén. A leginkább halmozódó praeparatumoknál a befecskendett adag igen nagy %-a a R. E.-be kerül, nagy R. E. depot-k pedig igen lassan ürülnek ki, egérnél egyszeri adagnál maximalis halmozás esetén ca. 20 nap alatt. A R. E. retentio leginkább a dichlorhydrat- és silbersalv.-nál, azután a neosilber- és altsalv.-nál szerepel s ezeknél, ha többszörös injectiók közt az intervallum kisebb, mint a kiürülési idő, előbb-utóbb cumulativ halál következik be. Asb. felhalmozva legtovább a májban marad. Tekintettel azon összefüggésekre, melyeket előbbi vizsgálataink kimutattak, a vegyi szerkezet humoralis praecipitatio és R. E. halmozás között, mondhatjuk, hogy Asb.-nál a szövetekben, közelebről a R. E.-ben való retentionnak és cumulationnak oka az Asb. molecula labilis szerkezete, az, hogy az ilyen sók egy *gyöngye* savi, illetőleg *gyöngye* basicus karakterű Asb. componens vegyületei erős basissal, illetőleg erős savval.

De a retentionnak, illetőleg cumulationnak nem egyedüli lehetősége a szövetekben (a R. E.-ben, vagy mesenchymában) való megkötöttség, mert kimutattuk, hogy a sulfoxylsalv., mely erősen hajlik cumulatioira, a R. E.-ben csak minimalisan, mesenchymaticus rostokban egyáltalán nem köttetik meg.

### A szövetekben halmozott Asb. localis hatásai.

A szövetekben halmozott Asb. nem indifferens a szövetekre nézve: a R. E. túlterhelése esetén egereknél a lépben a halmozási gyűrű területén degeneratív elváltozásokat, a májban pedig a maximalis Asb. halmozódás területén localisan szövetbántalmazást és elzsírosodást mutattunk ki, mely necroticus góccok fellépéséig fokozódhatik. Emberi esetünkben egy 10 éves lyssában elhalt gyermeknél, aki ante mortem 7 és 17 órával  $2 \times 10$  ctgrm. neosilbersalv.-t kapott a májlebensyékben abban a zónában, ahol a Kupffer sejtek salv.-t tartalmaztak, a májsejtekben aprócseppes elzsírosodást találtunk; a legerősebb az elzsírosodás kifejezetten a salv.-al legerősebben telt csillagsejtek körül volt. Az állatkísérleti leleteink alapján valószínű, hogy itt az Asb. localis méreghatása szerepelt előidéző ok képen. Bizonyos klinikai észleleteket kínálkozó gondolat volna a szövetekben specialisan a májban megkötött Asb. localis méreghatásával magyarázni, de leszögezzük, hogy ilyen következtetések dacára vizsgálataink eddigi eredményeinek ma még kellő biztossággal nem vonhatók le.

Asb. reactionkkal sikerült bebizonyítanunk egérnél, hogy egyes Asb. derivatumok, de nem mindegyik, a bőr histiocytáiba is eljutnak intravenás injectio esetén is s azokban halmozódnak. Utalunk arra, hogy itt egy eddig ismeretlen ténnyel állunk szemben, mely a salv. dermatitisekről szóló fejtegetésekben eddig nem szerepelt, holott nem lehetetlen, hogy a bőrelváltozások alakulásában jelentősége van. Érdekes, hogy a bőrben épen leginkább a sulfoxyalsalv. halmozódott, melytől a legtöbb dermatitist látták régebben, továbbá az eparséno, melyről van olyan adat, hogy hajlamos dermatitist okozni.

### **Toxicus salvarsan adagokkal előidézhető kórszövettani elváltozások az agyban.**

Histochemiai reactionkkal folytatott vizsgálataink olyan eredményeket is hoztak, melyek a salv.-halál typicus kórszövettani leletének (encephalitis haemorrhagica s. purpura cerebri) keletkezésének kérdésével kapcsolatban is figyelmet érdemelhetnek. Csupán arra a kérdésre szorítkoztunk, hogy *miért producálható állatoknál toxicus salv. adagokkal hasonló kór-*



*szövetteni kép, mint az emberi purpura cerebri*, de nem terjesz-  
kedhetünk ki arra, hogy az állatoknál experimentalisan létre-  
hozható tünetek és kórszövetteni képpel mennyiben analog a  
purpura cerebri embernél, elfogadható-e az összehasonlítás?  
Vizsgálataink körén az utóbbi kérdés kívül esik.

Toxicus salv. adagok után nyulaknál, teng. malacoknál  
kórszövetteni elváltozásképen mindenekelőtt nagyfokú vérbő-  
ség, stasis és vérzések mutathatók ki az agyban (és a zsigerek-  
ben) s ezt a kórszövetteni képet hasonlították össze az emberi  
purpura cerebrivel (*Veszprémi és Marschalkó, Kritschewsky*).  
Utalunk arra, hogy abban az esetben, ha ezek az állatok vala-  
mely durva dispers anyagnak a vérpályába fecskendése után  
anaphylactoid shock-ban elpusztulnak, rendszerint hasonló szö-  
veti elváltozásokat lehet találni. Vizsgálataink histologiai úton  
bebizonyították, hogy az altsalv. (és más „praecipitaló“ deri-  
vatumok is) a vérbe jutva nagymennyiségű durva dispers csa-  
padékot képeznek s ezáltal shockot, illetőleg shock-halált válta-  
nak ki. Vizsgálataink ennek a bebizonyításával a szóbanforgó  
kérdést is megvilágítják annyiban, hogy kimutatják egy humo-  
ralis praecipitatio nagy szerepét Asb. intravenás injectiojánál,  
tehát egy olyan toxicus factor jelenlétét és nagy szerepét, amely  
képes és rendszeresen szokott előidézni olyan kórszövetteni ké-  
pet, aminek a keletkezése itt a kérdés tárgyát képezi.

Egereknél bebizonyítottuk, hogy különösen dichlorhy-  
drat-, Silber- és altsalv. után nagy adagok esetén az agyban is  
bőven találhatók Asb.-ből álló hajszáleres embolusok. Ez két-  
ségtelenül figyelemre méltó lelet a szóbanforgó problema szem-  
pontjából, de jelentőségét meghatározni ezidőszert még nem  
tudjuk kielégítő biztossággal.

## **Die histologisch nachweisbaren Grundlagen der Giftwirkung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate mit besonderer Rücksicht auf die Shockwirkung.**

Es wurde untersucht, inwiefern das histochemische Verfahren, welches ich zum Nachweis chemotherapeutischer Arsenobenzol- (Asb.) Derivate in den Geweben ausgearbeitet hatte, auch *beim Studium der Giftwirkung und der Erforschung ihrer Ursachen Anwendung* finden kann.

An Mäusen wurden vergleichende histochemische und toxikologische Untersuchungen mit folgenden Präparaten vorgenommen: Säueres und alkalisches Salvarsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalv., Neosalv., Formaldehyd-Sulfit-Salv., Sulfoxylsalv., Eparséno, Arsalyt.

Die eigenartige Natur der Giftwirkung der Asb.-Derivate brachte es mit sich, dass es in diesem Falle sehr zweckentsprechend war, die Klärung eines toxikologischen Themas mit einer optisch-histologischen Methode zu versuchen. Es zeigte sich, dass gerade die akuten Vergiftungserscheinungen eine Ursache haben, die sich mit einer histochemischen Methode optisch demonstrieren lässt.

Das histochemische Verfahren ist das souveräne Untersuchungsverfahren der akuten Giftwirkung, des charakteristischen Asb.-Shocks.

### **Über die akut vergiftende und tödliche Wirkung der Arsenobenzolderivate nach deren intravenöser Injektion: der Arsenob.-Shock.**

Es wurden verschiedene Derivate, verschiedene Lösungen injiziert. Sooft der typische Shock bzw. Shock-Tod eintrat, zeigte die Asb.-Reaktion stets dasselbe charakteristische Bild in

den Geweben: Zahlreiche Asb.-Emboli im kleinen Blutkreislauf, ziemlich viele im Kapillar-Gebiete der Aorta, starke Speicherung in den Zellen des Retikuloendothelialapparats (R. E.). Es muss also angenommen werden, dass das Asb. sobald es ins Blut gelangt war eine rapide Dispersitätsverminderung und eine Flokkulation durchmachte. Daraus folgt, *dass der den Forschern wohl bekannte Asb.-Shock dadurch zustande kommt, dass gewisse Asb.-Lösungen im Blute rapid präzipitiert werden, wodurch eine grosse Menge grob verteilter ungelöster Materie in den Kreislauf gelangt.* Der histochemische Asb.-Nachweis demonstriert unmittelbar und deutlich die Ursache des Shocks bzw. Shock-Todes. Diese Ursachen werden innerhalb des Organismus klar vor Augen geführt, ein Ergebnis, welches bisher mit keiner Methode erreicht werden konnte. Hiermit ergeben sich neue experimentelle Möglichkeiten zur toxikologischen Forschung.

Es ist ohne weiteres klar, dass das, was wir beim Shock mit der Asb.-Reaktion zu sehen bekommen, den toxischen Faktor selbst darstellt. Beachtet man bloss die Unmenge der Asb.-Emboli, so hat man eine derartige Menge mechanischer Zirkulationshindernisse und Möglichkeiten endovaskulärer grober Insulte vor sich, dass schon diese Umstände vollständig genügen, um den akuten Shock bzw. Shocktod zu erklären. Der kausale Zusammenhang der akuten Erscheinungen wird aber auch durch den histologischen Befund erklärt. In einer grossen Anzahl meiner biologischen u. histochemischen Untersuchungen ist mir der Nachweis des Zusammenhanges zwischen Verteilung und Wirkung gelungen.

In einer Versuchsreihe untersuchte ich, welche Folgen das Überschreiten der Dosis tolerata maxima (i. e. jener Dosis, die gewöhnlich auch keine späten tödlichen Folgen hat) bei verschiedenen Derivaten hat. Es zeigte sich, dass bei einigen Derivaten schon das Injizieren dieser maximalen Dosis gegen Ende der Injektion akute Intoleranz-Erscheinungen hervorruft, bei nur geringem Überschreiten des Grenzwertes aber kommt es regelmässig zu einem typischen letalen Shock (Altsalvarsan, Silber- und Neosilbersalv.). Bei dem Vergleich mit den histologischen Befunden zeigt es sich, dass sich gerade jene Asb.-e so verhalten, die viel Emboli und ein grosses R. E.-ialis Depot bilden,

d. h. im Blute stark präzipitiert werden. Von anderen Derivaten hingegen konnte auch die doppelte Maximaldosis verabreicht werden, ohne dass sich unmittelbar nach der Injektion irgendwelche Intoleranzerscheinungen (Shock) gezeigt hätten, die Mäuse gingen erst später zugrunde (Eparséno, Arsalyt). Es sind dies eben die Präparate, welche im Blute — nach den histochemischen Untersuchungsergebnissen — überhaupt nicht präzipitiert werden.

Bei Asb.-en kommt es nicht deshalb zum Shock, weil Asb. injiziert wird, sondern weil eine grosse Menge von Niederschlägen in den Kreislauf strömt. Der Shock hängt bloss mit den Dispersitätsverhältnissen zusammen, bei seinem Entstehen spielen physiko-mechanische Ursachen eine wichtige Rolle. Es gelang mir nachzuweisen, dass in allen Fällen, bei denen es zu einem Asb.-Shock gekommen war, die Zirkulation mit ungelösten Präzipitatsmassen überfüllt war; gelangt aber in ähnlicher Form eine grosse Niederschlag-Menge in die Zirkulation, so kommt es zu einem ganz ähnlichen Shock, auch dann, wenn der Stoff aus dem das Präzipitat gebildet wird nicht Asb., sondern z. B. ein organischer Farbstoff ist. Benzopurpurin, Azoblau werden, wie ich zeigen konnte, in ganz analoger Weise im Körper verteilt, wie z. B. Salvarsan oder Silbersalvarsan. Falls nach intravenöser Injektion ungefähr derselbe Grad der Embolusbildung und der R. E.-ialen Speicherung mikroskopisch zu sehen ist, wie nach einer Asb.-Shock-Dosis, dann ist auch ein vollkommen analoger Shock bzw. Shock-Tod zu erwarten. Wurden jedoch aus derselben Farbstoffreihe Verbindungen verwendet, welche mehr  $\text{SO}_3\text{Na}$ -Gruppen enthalten (Trypanblau, -rot), daher im Blute keinen Niederschlag bilden, dann kam es auch nach äquivalenten Dosen nicht zum Shock. Für den Shock ist also bloss das Präzipitat verantwortlich.

Auf Grund jener Zusammenhänge, welche sich zwischen der chemischen Struktur der Asb.-Derivate und der humoralen Präzipitation aus meinen früheren Untersuchungen ergaben, darf ich heute sagen; dass die Ursache des Asb.-Shock letzten Endes in der schwach sauren, bzw. basischen Natur des Dioxydiamidoarsenobenzol bzw. des Silberdioxydiamidoarsenobenzol zu suchen ist. Infolgedessen bilden diese Präparate mit starken Basen bzw. Säuren labile hydrolysierende Salze, wodurch

aus den injizierten Lösungen im Blute ungelöstes Asb.-Komponent abgespalten wird. Von Seiten des Organismus spielt bei der Entstehung des Shocks als entscheidender Faktor das Elektrolyt-Milieu des Blutes eine Rolle.

### **Das Histologische Arsenobenzolbild und die „Entgiftung“ der Arsenobenzole.**

Wenn meine Behauptung, dass die akute Shock-Wirkung auf der Bildung von mit rascher R. E. Speicherung einhergehenden Asb.-Emboli beruhe, sich als richtig erweist, dann ist zu erwarten, dass es gelingt, den Shock zu verhindern oder zu mildern, wenn es gelingt, die humorale Präzipitation zu verhindern oder zu mildern. Tatsächlich ist mir auch der experimentelle Nachweis gelungen, dass es möglich ist, die Präzipitation zu verhindern; der Shock bleibt dann auch aus und die Toxizität des Präparats wird deutlich verringert. Bei dem Zustandekommen des humoralen Präzipitats spielt das Elektrolyt-Milieu des Blutes eine ausschlaggebende Rolle. Somit ist eine physikochemische Möglichkeit der Entgiftung gegeben: die Wirkung der Elektrolyte mittels *Schutzkolloiden* auszuschalten. Ich konnte zeigen, dass Gelatine bei Dinatrium- und Silbersalvarsan als Schutzkolloid wirkt. Mit Hilfe meiner histochemischen Reaktion konnte auch die Art dieser Wirkung in vivo nachgewiesen werden: Emboli entstehen überhaupt keine und die R. E.-iale Speicherung wird auf Stunden hinaus verzögert. Der akute tödliche Shock bleibt in diesen Fällen auch nach akut letalen Dosen aus. Bei Dinatrium-Salvarsan fanden schon Oliver und Yamada im Tierexperiment (Kaninchen), dass Gelatine den akuten letalen Shock verhindert und die Toxizität um ca. 40% verringert wird. Eine Erklärung für diese Wirkung konnten sie aber nicht finden, da ihnen eine Methode fehlte, mit der sie nachweisen konnten, was im Innern des Organismus geschieht. Ihrer Meinung nach bestehe die Wirkung darin, dass durch die Gelatine die Agglutination der roten Blutkörper verhindert wird. Dies ist ein Irrtum, richtig ist, dass die Gelatine die Abspaltung des ungelösten Asb.-Komponenten, die Bildung der humoralen Präzipitation verhindert.

Ein sowohl in Tierexperiment als auch in der Klinik be-

währte Methode ist die Entgiftung der Asb.-e mittels Zucker-verbindungen; nach den bisherigen Erfahrungen verhindern diese eben die akute Shock-wirkung. Mit meiner histochemischen Reaktion ist es mir gelungen, bei einem stabilen Zucker-Salvarsan Präparat: dem Éparséno eine Erklärung für die geringe Toxizität der Zucker-Salvarsan Kombinationen insbesondere für das Fehlen akuter Intoleranzerscheinungen auf histologischen Wege zu finden. Während sowohl von den Chorthydraten als auch von den Na-Salzen des Dioxydiaminoasb. im Mäusekreislauf sofort reichlich ungelöstes Asb.-Komponent abgespalten wird, welches in den Gefäßen steckenbleibt bzw. im R. E. gespeichert wird und somit zum Entstehen des Shock führt, kommt es nach meinen Untersuchungen beim Éparséno, einem Zuckerderivat derselben Stammverbindung, überhaupt nicht zur Bildung von Emboli, die R. E.-iale Speicherung aber entwickelt sich erst nach Stunden und ist auch dann bloss gering. Dem histologischen Befund entsprechend, war auch eine akute Shockwirkung auch nach Injektion der doppelten überhaupt noch tolerierten Dosis nicht zu beobachten. Dieses histologisch demonstrierbare günstige toxiologische Verhalten beruht m. E. darauf, dass das Éparséno-Molekül besonders stabil ist, in anorganischer Serumflüssigkeit (1%-iges Normosal) wird es nicht ausgefällt und aus demselben Grunde auch im Blute nicht. Wir dürfen daraus folgern, dass im allgemeinen die entgiftende Wirkung der Zuckerverbindungen — in Bezug auf akute Giftwirkungen — darauf beruhe, dass sie das Asb.-Molekül gegen die den Niederschlag hervorrufenden Faktoren, also auch gegen das Blut, stabilisieren und das Präparat im Kreislauf in Lösung halten. Anderenfalls ist wegen der Labilität des Moleküls und wegen des Vorhandenseins hydrolysierender Lösungen für die Abspaltung eines ungelösten Asb.-Komponenten reichlich Gelegenheit vorhanden. Aus demselben Grunde kann auch eine andere Aenderung der Struktur des Moleküls Shock-widrig wirken, z. B. die Steigerung des Säurecharakters des Dioxydiaminoasb.-s durch *Einschalten saurer Gruppen*. Die Na-Salze solcher durch saure Seitenketten substituierten Asb.-e (Neosalv., Formaldehyd-Sulfit-Salv.), sind zur Hydrolyse ungeeignet, sie erlangen eine humorale Stabilität. Sie werden vom Blute aufgenommen ohne nie-

dergeschlagen, oder wenigstens ohne in besonderem Masse präzipitiert zu werden.

Auf Grund meiner Tierversuche ist anzunehmen, dass die Zugabe von Gelatine zu Dinatriumsalv., Silber- und Neosilbersalv. auch beim Menschen entgiftend wirke, eventuell kann man auf diese Weise Lösungen von stärkerer Konzentration verwenden. Ich erwähne hier, dass nach meinen Versuchen das Carbaminat des Bismethylaminotetraminoarsenobenzol (Arsalyt) im Blute überhaupt nicht präzipitiert wird, es wäre also angezeigt auch noch mit anderen Soda- bzw. Bikarbonat-löslichen Asb.-en (m-Diamine) Versuche anzustellen.

Der akute Asb.-Shock ist keine spezifische Asb.-Wirkung. Zu analogen Shock-Erscheinungen kann es stets kommen, wenn grob disperse ungelöste Stoffe in den Kreislauf gelangen. Man nennt dies einen anaphylaktoiden Shock, in diesem Sinne gehört auch der Asb.-Shock hierher. Es müssen sich daher jene Gesetzmässigkeiten zeigen, die für derlei anaphylaktoiden Shocks charakteristisch sind. Es ist von verschiedenen Stoffen bekannt, dass der Shock umso heftiger ist, je rascher und in einer je stärkeren Konzentration das anaphylaktoides Agens injiziert wird. Diese Erscheinung besteht auch bei Asb.-Derivaten, es war aber zu beweisen, dass sie mit der humoralen Präzipitation zusammenhängt. Dieser Beweis gelang mir denn auch auf histologischem Wege, indem ich zeigen konnte, dass dies nicht für alle Präparate gilt, sondern nur für jene, welche ausdrücklich im Blute präzipitiert werden. Bei nicht präzipitierenden hingegen fehlt diese Erscheinung; so kann man z. B. Eparséno, Arsalyt in gigantischen Dosen in stärkster Konzentration und rasch injizieren, ohne dass es zu einem letalen Shock käme. Es konnte ferner nachgewiesen werden, dass sich bei einer konzentrierteren Lösung ein gröberes Präzipitat im Blute bildet. Die Geschwindigkeit der Injektion und die Steigerung der Konzentration steigern nicht die Toxizität, weil in der Zeiteinheit mehr Asb., sondern weil mehr und ein gröberes Präzipitat in den Kreislauf gelangt.

Eine andere Erscheinung, welche eine gewisse Aenlichkeit mit Erscheinungen hat, welche bei anderen anaphylaktoiden Faktoren ebenfalls vorkommen, ist die Schutzwirkung vorhergegangener kleiner Dosen.

## Das histologische Arsenobenzolbild und die Antianaphylaxieartigen Erscheinungen.

*Danysz* und insbesondere *Kolle*, *Schlossberger* u. *Leupold* zeigten, dass vorhergegangene kleine Asb.-Dosen im Tierexperiment gegen spätere absolut tödliche Dosen schützen. Klinische Erfahrungen scheinen diese Schutzwirkung zu bestätigen.

Ich untersuchte folgende Fragen:

1. Warum gibt es bei Asb.-en Schutz-Phänomene?

2. Warum ist das Schutz-Phänomen bei verschiedenen Derivaten verschieden stark ausgeprägt?

Ad. 1. Das Schutz-Phänomen bei Asb.-en hängt mit der Asb.-Präzipitation zusammen. Die verschiedensten Stoffe rufen, wenn sie in grob dispersem Zustand in den Kreislauf gelangen, einen Shock hervor, für diese Shocks ist das Schutz-Phänomen charakteristisch (*Lumière*). Es konnte histologisch nachgewiesen werden, dass wenige Augenblicke nach einer intravenösen Injektion gewisser Asb.-e die Kapillaren sich mit Asb.-Emboli und das R. E. sich mit Präzipitaten füllt, d. h. also dass ein fremder Stoff in grob dispersem Zustand in den Kreislauf gelangt. Ich konnte zeigen, dass eben dieser umstand den Shock auslöst. Folgerichtig müssen auch jene Erscheinungen auftreten, welche für den durch grob disperse Stoffe ausgelösten Shock charakteristisch sind, so eine Erscheinung ist eben auch das Schutz-Phänomen.

Ad. 2. Wenn die in Punkt 1. aufgestellte Schlussfolgerung zu Recht besteht, dann muss das Schutz-Phänomen bei verschiedenen Präparaten verschieden stark auftreten. Wie meine Untersuchungen nämlich zeigten besteht zwischen den verschiedenen Präparaten betreffs humoraler Präzipitation, Embolusbildung und R. E.-ialer Speicherung ein grosser Unterschied. Die Ergebnisse *Kolle*-s u. s. *Mitarbeiter* stimmen mit obiger Auffassung überein. Nach ihren Ergebnissen zeigt sich bei Sulfoxylsalv. kaum ein Schutz, bei Neosalv. schon mehr, bei Altsalv. ausgesprochen u. bei Silbersalvarsan kommt er maximal zur Geltung. Wie meine histochemische Reaktion zeigte, besteht dieselbe Reihenfolge auch in Bezug auf das humorale Verhalten: Die Präzipitation im Blute ist bei Sulfoxylsalv. nicht, bei Neosalv. schwach, bei Altsalv. deutlich u. bei Silbersalvarsan in hohem



Masse vorhanden. Das Schutz-Phänomen besteht also bei Asb.-en in dem Masse, in dem bei dem betreffenden Präparat die humorale Präzipitation und der dadurch ausgelöste Shock eine Rolle spielt.

Bei Versuchen an Mäusen zeigte sich, dass die Tolerabilität eines Präparats bedeutend herabgesetzt ist, wenn bei demselben eine starke humorale Präzipitation zu finden ist; es gesellt sich so eine quasi physiko-mechanische „Gift“-Wirkung zu der jedem Asb.-Derivat eigenen mit der biochemischen Giftnatur des Asb. zusammenhängenden Giftwirkung. Bei Präparaten mit besonders starker Präzipitation (Dichlorhydrat- und Silbersalv.) ist der Wert der Dos. tol. max. verhältnismässig am geringsten, während bei den nicht präzipitierenden Präparaten sehr hohe Werte zu finden sind (Sulfoxyl- und Formaldehyd-Sulfit-Salv.). So hohe Dosen, wie sie von letzteren vertragen werden, wären nicht möglich, wenn diese Präparate präzipitiert würden.

### **Angioneurotischer Symptomenkomplex.**

Nachdem es mir gelungen ist die akuten Vergiftungserscheinungen im Tierexperiment mit Hilfe meiner histochemischen Asb.-Reaktion weitgehendst zu erklären und auf die humorale Präzipitation zurückzuführen, will ich versuchen, diese Ergebnisse auch für die Verhältnisse beim Menschen zu verwerten. Ich stellte Untersuchungen an, ob die bei Menschen nach intravenösen Salvarsan-Injektionen auftretenden perakuten vasomotorischen Erscheinungen (angioneurotischer Symptomenkomplex i. e. nitritoide Krise) nicht etwa auf derselben Ursache (der humoralen Präzipitation) beruhen.

Dass eine Verminderung der humoralen Dispersität der Asb.-e auch beim Menschen vorkommen kann, lässt sich daraus folgern, dass es mir gelungen ist, eine verhältnismässig hochgradige re.-iale Speicherung auch beim Menschen nachzuweisen.

Ich ging davon aus, dass das Auftreten akuter Intoleranzerscheinungen von der Qualität des Asb.-Präparats abhängt. Ich untersuchte statistische Daten, um zu sehen, ob nicht etwa die häufigsten und schwersten Shockerscheinungen durch jene

Derivate verursacht werden, von denen wir wissen, dass sie im Tierexperiment am stärksten präzipitieren. Die Beobachtungen an Menschen ergeben aber keine brauchbare Statistik, da man trachtet das Auftreten akuter Störungen mittels technischer Kunstgriffe zu verhindern. Das eine lässt sich aber feststellen, dass die Gefahr akuter Intoleranzerscheinungen am ehesten bei der Verwendung von Dichlorhydratsalvarsan, Silber- und Alt-salvarsan droht, also bei jenen Derivaten, welche im Blute der von mir untersuchten Tiere die stärkste Präzipitation zeigten.

Meine Annahme wird ferner noch dadurch unterstützt, dass man bei dem Auftreten der akuten Krise genau dieselbe eigenartige Gesetzmässigkeit beobachten kann, wie bei dem Salvarsanshock der Versuchstiere, bei letzterem habe ich aber den Zusammenhang mit der humoralen Präzipitation nachgewiesen. Wie man aus weitgehender Erfahrung allgemein weiss, tritt die Krise umso häufiger und umso schwerer auf, je konzentrierter die Lösung war und je rascher die Injektion erfolgte. Der Einfluss dieser Faktoren ist — wie dies nachzuweisen ist — insbesondere bei jenen Derivaten evident (Dichlorhydrat-, Silber- und alkalisiertes Salvarsan), welche in Tierexperiment zu reichlicher Embolus-Bildung, zu starker re.-ialer Speicherung führen, also im Blute präzipitiert werden.

Bei den anderen Präparaten, welche nicht präzipitieren, kann die Konzentration und die Geschwindigkeit der Injektion nicht schädlich sein, ihre Verwendung in stark konzentrierten Lösungen hat sich ja in der Praxis bewährt.

Für die Richtigkeit meiner Annahme spricht u. a. der Umstand, dass die verschiedenen Derivate zur Injektion in verschiedenen starken Lösungen verwendet werden müssen. Während ein Teil nur unter Zuhilfenahme grosser Flüssigkeitsmengen verwendet werden darf, da sich sonst — insbesondere bei raschem Injizieren — akute Störungen einstellen (Dichlorhydrat- oder Na-Salz-Salv., Silbersalv., weniger bei Neosilbersalv.), gibt es andere Derivate, welche allgemein stark konzentriert injiziert werden, ohne dass dabei irgend welche Schädigungen beobachtet worden wären (Sulfoxyl-, Neo-Salv., Arsalyt).

Aus dem Vergleich dieser praktischen Tatsache mit meinen histologischen Befunden geht hervor, dass die Derivate der ersten Gruppe eben jene sind, welche bei den Versuchen an

Mäusen eine starke Präzipitation im Blute zeigten, daher also in starker Konzentration einen tödlichen Shock verursachen. Die zweite Gruppe umfasst wieder jene Präparate, welche im Mäuseblute nicht präzipitieren, daher — wie ich zeigen konnte — auch in stärkerer Konzentration unschädlich sind. Hieraus lässt sich mit aller Wahrscheinlichkeit schliessen, dass auch beim Menschen die erste Gruppe der Derivate deshalb in grosser Verdünnung injiziert werden muss, weil sie im Blute präzipitiert werden, die Derivate der zweiten Gruppe hingegen überhaupt deshalb in starker Konzentration vertragen werden, weil sie im Kreislauf des Menschen kein Präzipitat bilden.

Aus all diesen Umständen geht hervor, dass die Bedingungen für das Auftreten akuter vasomotorischen Störungen allenfalls in jenen Gesetzmässigkeiten gegeben sind, wie ich sie für den akuten Asb.-Shock der Mäuse festgestellt habe. Es ist daher eine vollkommen berechtigte Schlussfolgerung, wenn man annimmt, dass akute Störungen beim Menschen durch dieselbe Ursache d. i. die humorale Präzipitation verursacht werden. Ausserdem hat natürlich auch noch die Reaktionsfähigkeit des Individuums einen Einfluss auf das Auftreten akuter Störungen.

Meine Erklärung wird noch durch die Tatsache unterstützt, dass auch andere grob disperse Stoffe (kolloide Metalle, Farbstoffe usw.) bei intravenöser Verabreichung vasomotorische Störungen hervorrufen können.

Ob die humorale Asb.-Präzipitation die Störungen durch die plötzliche Belastung des R. E. verursacht, andererseits inwiefern die Embolus-Bildung bei den einzelnen Derivaten eine Rolle spielt, lässt sich einstweilen noch nicht entscheiden.

### **Das histologische Arsenobenzolbild und der Mechanismus der Retention.**

Bei der Erforschung der Frage der Retention und, nach mehrmaligen Injektionen, der Kumulation der Arsenobenzole, hat man mit der retikuloendothelialen Speicherung als wichtigen Faktor zu rechnen. Bei jenen Präparaten, welche am meisten gespeichert werden, gelangt ein grosser Teil der injizierten Menge in das R. E. Grosse R. E.-Depots werden sehr langsam entleert, z. B. bei Mäusen bei maximaler Speicherung in ca. 20

Tagen. Die R. E.-iale Retention spielt vorallem bei Dichlorhydrat- und Silbersalvarsan, dann noch bei Neosilber- und Altsalvars. eine Rolle; falls bei diesen Präparaten die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen kürzer sind, als die Entleerungszeit, kommt es früher oder später zum Kumulationstod. Asb. bleibt am längsten in der Leber gespeichert. In Anbetracht des Zusammenhanges, den ich zwischen der chemischen Struktur, der humoralen Präzipitation und der R. E.-ialen Speicherung nachgewiesen habe, darf man sagen, dass die Ursache für die Retention und Kumulation des Asb. in den Geweben nämlich im R. E. in der labilen Struktur des Salvarsan-bzw. Silbersalvarsan-Moleküls gegeben ist; diejenige Salze, die im R. E. stark gespeichert werden, sind Verbindungen eines *schwach* sauren bzw. *schwach* basischen Asbh.-Komponent mit einer starken Base bzw. mit einer starken Säure.

Die Speicherung in den Geweben (R. E. oder Mesenchym) ist aber nicht die einzige Möglichkeit der Retention bzw. Kumulation. Es gelang mir nachzuweisen, dass Sulfoxylsalvarsan, welches stark zur Kumulation neigt, im R. E. bloss minimal, in mesenchymatösen Fasern aber überhaupt nicht gespeichert wird.

### **Die lokalen Wirkungen des in den Geweben gespeicherten Asb.**

Das in den Geweben gespeicherte Asb. ist für diese nicht indifferent. Bei der Überlastung des R. E. konnte ich an Mäusen in der Milz in der Gegend der Speicherungsringe degenerative Veränderungen, in der Leber auf das Gebiet der maximalen Asb.-Speicherung lokalisierte Gewebsschädigungen und fettige Degeneration nachweisen. Diese Schädigungen können sich bis zum Auftreten nekrotischer Herde steigern. Was meine diesbezüglichen Beobachtungen am Menschen anlangt, fand ich bei einem 10 J. alten, an Lyssa verstorbenen Kinde, das 7 und 17 h. a. mortem  $2 \times 10$  cg. Neosilbersalvarsan erhalten hatte, in den Leberläppchen in der Zone, in welcher die Kupffer-Zellen Salvarsan enthielten, in den Leberzellen eine Verfettung in Form kleiner Fett-Tröpfchen, am stärksten war die Verfettung entschieden in der Umgebung der mit Salvarsan am stärksten gefüllten Sternzellen. Nach meinen Befunden im Tierexperiment

ist anzunehmen, dass hier die lokale Giftwirkung des Asb. die auslösende Ursache war. Es scheint naheliegend, gewisse klinische Erscheinungen mit einer lokalen Giftwirkung des in den Geweben, insbesondere in der Leber, gebundenen Asb. zu erklären, heute müssen wir uns aber sagen, dass wir derlei Schlüsse — trotz unserer bisherigen Ergebnisse — mit Sicherheit noch nicht ziehen können.

Mit meiner Asb.-Reaktion ist mir an Mäusen gelungen nachzuweisen, dass einige Asb.-Derivate, aber nicht alle, nach intravenösen Injektionen auch in die Histozyten der Haut gelangen und dort gespeichert werden. Wir haben es hier mit einer bisher unbekannten Tatsache zu tun, welche bisher bei den Mitteilungen über Salvarsan-Dermatitiden noch nicht beachtet wurde, obzwar nicht auszuschliessen ist, dass bei der Beurteilung der Hautveränderungen damit zu rechnen sein wird. Interessant ist der Umstand, dass in der Haut am ehesten Sulfoxylsalvarsan gespeichert wird, bei dem bisher die meisten Dermatitisen beschrieben wurden, ferner Eparséno, von dem bekannt ist, dass es verhältnismässig leicht Dermatitis verursachen kann.

### **Mit toxischen Salvarsan-Dosen hervorgerufene pathologisch-histologische Veränderungen im Gehirn.**

Die Untersuchungen mit meiner histochemischen Reaktion erbrachten auch Ergebnisse, welche geeignet sind, auf die Frage der Entstehung des typischen pathologisch-histologischen Befundes beim Salvarsantod (Encephalitis haemorrhagica s. purpura cerebri) ein neues Licht zu werfen. Ich habe mich einstweilen nur mit der Frage befasst, warum bei *Tieren mit toxischen Salvarsan-Dosen ein ähnliches pathologisch-histologisches Bild hervorgerufen werden kann, wie das der menschlichen Purpura cerebri*. Die Frage inwiefern zwischen den bei Tieren experimentell erzeugten Symptomen und den pathologisch-histologischen Bildern einerseits und der menschlichen Purpura cerebri andererseits eine Analogie besteht, ob ein Vergleich erlaubt ist, wurde bei meinen Untersuchungen einstweilen ausser Acht gelassen.

Nach toxischen Salvarsan-Dosen sind bei Kninchen, Meer-

schweinchen als pathologisch-histologische Veränderungen vor allem eine starke Hyperämie, Stase und Blutungen im Gehirn (und in den Eingeweiden) nachzuweisen. Dieses histologische Bild wurde mit der menschlichen Purpura cerebri verglichen (*Veszprémi u. Marschalkó, Kritschewsky*). Ich erwähne, dass meist ähnliche Gewebsveränderungen bei diesen Tieren zu finden sind, wenn sie nach Injektion irgend eines grob dispersen Stoffes in den Kreislauf an einem anaphylaktoiden Shock zugrunde gehen. Meine Untersuchungen haben auf histologischem Wege beweisen, dass Altsalvarsan (und andere „präzipitierende“ Derivate), wenn sie ins Blut gelangen eine grosse Menge von grob dispersem Niederschlag bilden und auf diese Weise einen Shock bzw. einen Shock-Tod hervorrufen. Mit diesem Nachweis ist auch obige Frage beleuchtet, indem meine Untersuchungen zeigten, dass die humorale Präzipitation bei der intravenösen Asb.-Injektion eine grosse Rolle spielt, man daher mit einem toxischen Faktor zu rechnen hat, der zur Entstehung solcher pathologisch-histologischer Bilder führen kann und meist auch führt, deren Zustandekommen eben den Gegenstand unserer Frage bildet.

Bei Mäusen fand ich, insbesondere nach Injektionen grosser Dosen von Dichlorat-, Silber- und Altsalvarsan, im Gehirn reichlich aus Asb. bestehende Kapillar-Embolien. Dies ist jedenfalls ein beachtenwerter Befund im Sinne obigen Probleme, obzwar seine Bedeutung z. Z. noch nicht völlig geklärt werden kann.

#### Irodalom.

1. *Fleig, C.*: La toxicité du Salvarsan. Paris, 1914. Maloine
2. *Oliver, I. and Yamada, S. S.*: Proc. of the soc. f. exp. biol. and med., 1921. Vol. 18. p. 313.; u. ott 1922. Vol. 19. p. 304.; Journ. of Pharmac. and exp. Ther., 1922. Vol. 19. p. 199.; u. ott 1922. Vol. 19. p. 393.
3. *Pomaret, M.*: Presse méd., 1922. T. 30. p. 124.; Revue belge d'urologie et de dermatosyphiligraphie, 1922. T. 5. p. 49.
4. *Schlossberger, H.*: Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. 1924. Kolle—Zieler: Handb. der Salvarsantherapie, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1924—25. Bd. 1. S. 19.
5. *Kolle, W.*: Ver.-Ber., Derm. Wochenschr. 1924. Bd. 78. H. 24. S. 677.
6. *Kritschewsky, I. L. und W. I. Awtonomow*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1925. Bd. 149. H. 2. S. 339.

7. *Kritschewsky, I. L.* und *K. A. von Friede*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1923. Bd. 144. H. 1. S. 60.
8. *Kritschewsky, I. L.*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1923. B. 144. H. 1. S. 46.
8. *Kritschewsky, I. L.*: Centralblatt f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1924. Orig., Bd. 92. S. 277.
10. *Kritschewsky, I. L.* und *K. A. Friede*: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., 1925. Bd. 43.
11. *Bauer, H.* und *L. Beuda*: Chemie der organischen Arsenverbindungen. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, Bd. 1. 1924. S. 343.
12. *Jeanselme, El* et *M. Pomaret*: Bull. de l'acad. de méd. 1921. T. 86.; Ann. de Méd. 1921. T. 10. p. 467.
13. *Oliver, I.* and *E. Douglas*: Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922. Vol. 19. p. 187.
14. *Collier, W. A.*: Amerikanische experimentelle Arbeiten über die Salvarsane. Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrankh. 1922. Bd. 6. S. 129.
15. *Roth, G. B.*: Publ. Health Rep. 1921. Vol. 36. Nr. 33. p. 1990.
16. *Lake, G. C.*: Am. Journ. of Syphilis, 1921. Vol. 5. p. 96.
17. *Roth, G. B.*: Publ. Health. Rep., 1921. Vol. 36. p. 661.
18. *Roth, G. B.*: Am. Journ. of Syphilis, 1921. Vol. 5. p. 588.
19. *Lumière, A.*: Le Problème de l'Anaphylaxie. 1924. G. Doin, Paris.
20. *Jackson, D. E.* and *Raap, G.*: Journ. of laborat. and clinic. med. 1920. Vol. 6. p. 1.
21. *Jackson, D. E.* and *Smith, M. J.*: Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1918. Vol. 12. p. 221.
22. *Danysz, I.*: C. r. de l'Acad. des sciences, 1916. T. 163. p. 246., 535., 1917. T. 164. p. 746.
23. *Kolle W., Schlossberger, H.* and *Leupold, F.*: Mediz. Klinik, 1920. Nr. 15. S. 363.
24. *Lumière, A.*: Paris Médical, 1925. Nr. 10.; Presse Méd., numéro du 1er septembre, 1926.
25. *Jancsó, N., jun.*: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism. Arch. f. experim. Zellforschung etc. 1928. Bd. VI. Verh.-Heft.
26. *Schmidt, P.*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1917. Bd. 83. S. 89.
27. *Schmidt, P.* und *Schürmann*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918. Bd. 86. S. 195.
28. *Dold, H.*: Arch. f. Hyg. 1920. Bd. 89. S. 101.
29. *Doerr, R.*: Allergie und Anaphylaxie, Kolle—Wassermann: Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Bd. 2. II.: G. Fischer, Jena, 1913.
30. *Lumière, A.* et *Coutuier, H.*: Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, 1924. T. 179. p. 218.
31. *Lumière, A.*: Acad. des Sciences de Paris: Séance du 20 octobre 1924.; Les Annales des Laborat. A. Lumière, 1924. Lyon.

32. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1924. T. 21. p. 716.
33. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 1925. Vol. 30. fasc. I—II.; u. oft 1926. vol. 31. fasc. III—IV.
34. *Lumière, A.*: Anaphylaxie et flocculation; Paris Médical, 1925.
35. *Melik-Megrabow, A. M.*: Dissertation inaugurale, Odessa, 1919.
36. *Friedberger, E., Szymanowsky, Kumagai, Odaira, Lurá*: Zeitschr. f. Immunitätsf., 1912. I. Teil, Orig., B. 14. H. 4.
- Friedberger, E.*: Die Anaphylaxie; Kraus—Brugsch: Spez. Path. u. Ther. innerer Krankh., Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, Bd. 2. Teil 1. 1919.
37. *Wassermann, M. und Keysser*: Fol. serol. 1911. Bd. 7. H. 3.
38. *Pfeiffer, H. und Mita*: Zeitschr. f. Immunitätsf., 1909. Bd. 4. Nr. 4.
39. *Calvary*: Münch. med. Wochschr., 1911. Nr. 27.
40. *Bessan*: Zentralbl. f. Bakt., 1911. I. Abt., Orig. Bd. 60. H. 7. S. 637.
41. *Cesà Bianchi*: Pathologia, 1911. Vol. 3. Nr. 65.
42. *Briot*: C. r. soc. biol. 1911. T. 71. Nr. 32.
43. *Champy et Gley*: C. r. soc. biol. 1911. T. 71. Nr. 26.
44. *Joseph, D. R.*: Journ. of exp. Méd. 1911. Vol. 14. p. 83., p. 179.
45. *Stühmer, A.*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1914. Bd. 120. S. 589.
46. *Doerr, R.*: Die Anaphylaxieforschung; Weichardt: Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsf. u. exp. Ther. Bd. 5. Berlin, J. Springer, 1922.
47. *Coca, A. F. and Kosakai, M.*: Journ. of immunol. 1920. Vol. 5. p. 297.
48. *Milian, G.*: Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 1914. T. 30. p. 224.; Ann. des malad. vénér., 1921. T. 16. p. 1.; Presse Méd. T. 29. Nr. 65. p. 643.
49. *Pinkus, F.*: Mediz. Klinik, 1920. Nr. 2.
50. *Milian, G.*: Bull. et même de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1922. T. 38. u. 232.
51. *Pélgès*: Presse méd., 1922. T. 30. p. 584. Presse méd., 1923. T. 31. p. 726.
52. *Zieler, K. und Birnbaum, G.*: Exantheme u. Ikterus bei Salvarsanbehandlung. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2., 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.
53. *Galewsky, E.*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 48.; Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 5.
54. *Müller, H.*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 51.
55. *Fabry, J.*: Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
56. *Willige*: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.
57. *Fraenkel und Grouven*: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
58. *Quyrat*: Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912.
59. *Jaffé, R.*: Pathol. anat. Veränderungen nach Anwendung v. Salvarsanpräparaten. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2., 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.
60. *Mestchewsky, G.*: Acta dermato-venereol., 1924. T. 5. p. 611. (Rei.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechts-Krankh., Bd. 17. S. 224.)



61. *Hanser*: Salvarsantodesfall, 18. Verh. d. Deutschen path. Ges., Jena, 1921. S. 116.

62. *Fabry, J.*: Klinische Erfahrungen mit Sulfoxyl-Salvarsan. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2. 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.

63. *Duhot, R.*: Rev. belge d'urol. et de dermatosyphiligr. 1921. T. 4. p. 88.; Scalpel, 1922. T. 75. p. 936.; Presse méd. 1922. T. 30. Nr. 6. p. 61.

64. *Müller, E. F.*: Zeitschr. f. klin. Mediz., 1927. Bd. 105. H. 1/2. S. 192.

65. *Fordyce, J. A., Rosen, I. and Myers, C. N.*: Americ. journ. of Syphilis, 1924. Vol. 8., Nr. 3. p. 377.

66. *Noffhaff, v.*: Deutsche med. Wochenschr., 1919. Nr. 13. S. 341.

67. *Mock*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 52. S. 1447.

68. *Zimmern*: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20. S. 1087.

69. *Sioli, F.*: Deutsche med. Wochenschr., 1920. Nr. 8.

70. *Giemsa, G.*: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.

71. *Müller, E. F.*: Arch. of dermatol. a Syphilol., 1925. Vol. 12. Nr. 3. p. 349.

72. *Seyderhelm und Lampe*: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1925. Nr. 27.

73. *Eilbott, W.*: Zeitschr. f. klin. Medizin, 1927. Bd. 106. H. 5/6. S. 529.

74. *Silberstein, S.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 144. H. 2.

75. *Wechselmann, W., Lockemann, G. und Ulrich, W.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1923. Bd. 142. S. 163.

76. *Jancsó, N. jun.*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1927. Bd. 56. 1/2. S. 135. — Deutsche med. Wochenschr., 1927. Nr. 27.

77. *Kolmer, J. A. and Lucke, B.*: Proc. of the path. Soc. of Philadelphia, 1921. Vol. 23. p. 69.

78. *Ullmann, K.*: idézve *Stühmer* után, Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 1. S. 489.; (Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1924.).

79. *Hooper C. W., Kolls, A. C. and Wright, K. D.*: Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 1921. Vol. 18. p. 133.

80. *Nathan, E.*: Silbersalvarsan, Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2.; Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1925.

81. *Ullmann, K.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1920. Bd. 125. S. 344. — Derm. Wochenschr. 1922. Bd. 74. S. 140. Ref.

82. *Naegeli, O.*: Reine Salvarsanbehandlung. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 1. 1924. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.

83. *Marschalkó, Th., v. und Veszprémi, D.*: Deutsche med. Wochenschr., 1912. Nr. 26. — Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912. Bd. 114. S. 589.

84. *Kritschewsky, I. L. und Friede, K. A.*: Arch. f. Dermat. u. Syph., 1923. Bd. 144. H. 1. S. 60.

85. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Arch. Internation. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Vol. 31. fasc. 3—4. 1926.